

Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet

Tesis

**Diajukan kepada
Program Studi Magister Biologi
Untuk memperoleh gelar Magister Sains (M.Si)**



1956

**Oleh:
Fitria
NIM : 422012121**

**Program Studi Magister Biologi
Universitas Kristen Satya Wacana
Salatiga
2017**



PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitria
NIM : 422012121 Email : rachelfitrialay@gmail.com
Fakultas : Biologi Program Studi : Magister Biologi
Judul tugas akhir : **Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet**
Pembimbing : 1. Ir. Ferry F. Karwur, M.Sc., Ph.D.
2. Jubhar C. Mangimbulude, M.Sc., Ph.D.
3. R.L.N.K. Retno Triandhini, M.Si.

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan baik di Universitas Kristen Satya Wacana maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Kristen Satya Wacana.

Salatiga, 30 Januari 2018



Fitria



PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitria

NIM : 422012121

Email : rachelfitrialay@gmail.com

Fakultas : Biologi

Program Studi : Magister Biologi

Judul tugas akhir : **Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet**

Dengan ini saya menyerahkan hak *non-eksklusif** kepada Perpustakaan Universitas – Universitas Kristen Satya Wacana untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut (beri tanda pada kotak yang sesuai):

- ☒ a. Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Perpustakaan Universitas, dan/atau portal GARUDA
- ☐ b. Saya tidak mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Perpustakaan Universitas, dan/atau portal GARUDA**

* Hak yang tidak terbatas hanya bagi satu pihak saja. Pengajar, peneliti, dan mahasiswa yang menyerahkan hak *non-eksklusif* kepada Repositori Perpustakaan Universitas saat mengumpulkan hasil karya mereka masih memiliki hak copyright atas karya tersebut.

** Hanya akan menampilkan halaman judul dan abstrak. Pilihan ini harus dilampiri dengan penjelasan/ alasan tertulis dari pembimbing TA dan diketahui oleh pimpinan fakultas (dekan/kaprodi).

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

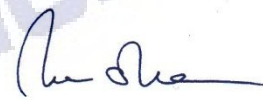
Salatiga, 30 Januari 2017

1956


Fitria

Mengetahui,


Ir. Ferry F. Karwur, M.Sc., Ph.D.
Pembimbing I


Jubhar C. Mangimbulude, M.Sc., Ph.D.
Pembimbing II



R.L.N.K. Retno Triandhini, M.Si.
Pembimbing III

LEMBAR PENGESAHAN


Judul tesis : Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet
Nama mahasiswa : Fitria
NIM : 422012121
Program Studi : Magister Biologi
Judul Publikasi :

	Judul	Dipublikasikan di
Riset	Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet	Journal of The Indonesian Medical Association/ Majalah Kedokteran Indonesia (JinMA/ MKI) Edisi Juni 2016
Review I	Merokok dan Oksidasi DNA	Jurnal Kedokteran dan Kesehatan "SAINS MEDIKA" ISSN 2085-1545 Vol. 5 No. 2, 2013, hal. 120-127
Review II	Pertelingkahan: Apakah β -Karoten Memicu Kanker Paru Bagi Perokok?	Jurnal Kedokteran Indonesia "MEDIKA" ISSN 0126-0901 No. 01, Tahun ke XLII, Januari 2016, hal. 31-35
Ilmiah Populer	Beta (β -) Karoten Memicu Kanker Paru Bagi Perokok	Intisari Gramedia-Majalah Edisi Mei 2015, hal. 76-83

Menyetujui,


Ir. Ferry F. Karwur, M.Sc., Ph.D
Pembimbing 1


Jubhar C. Mangimbulude, M.Sc., Ph.D
Pembimbing 2

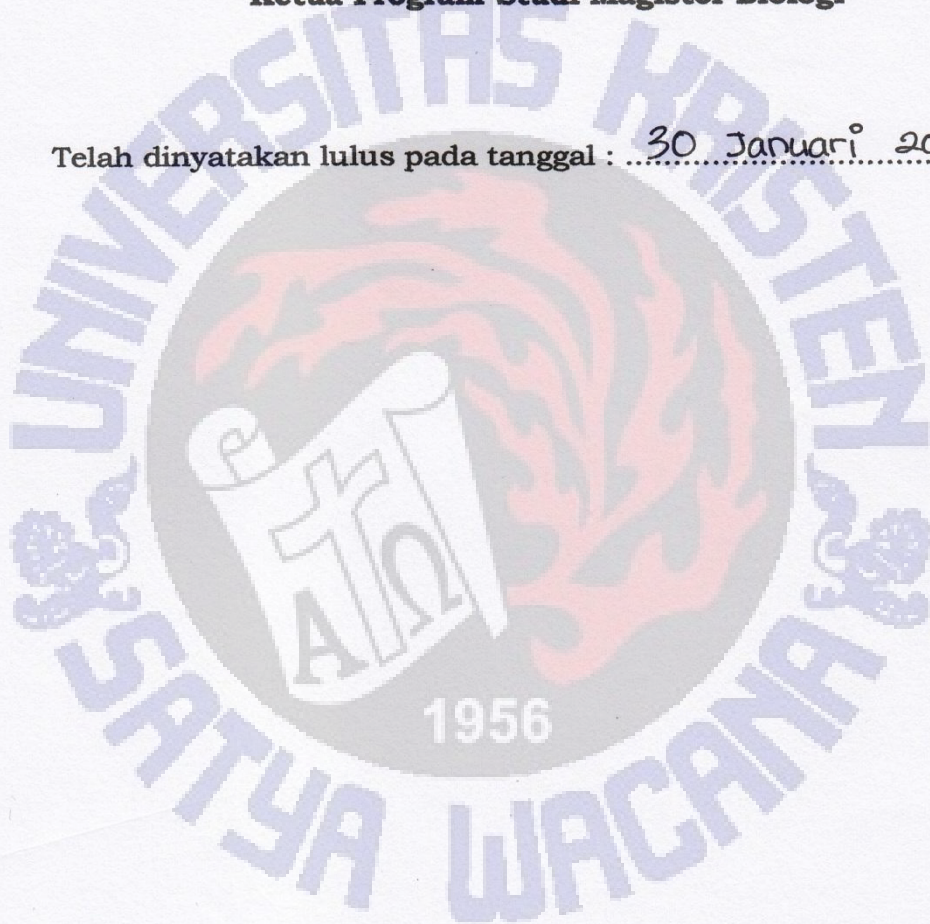

R.L.N.K Retno Triandhini, M.Si.
Pembimbing 3



Mengesahkan,

Ir. Ferry F. Karwur, M.Sc., Ph.D
Ketua Program Studi Magister Biologi

Telah dinyatakan lulus pada tanggal : 30 Januari 2017.....



Kata Pengantar

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas hikmat, berkat dan rahmatNya penulis dapat menyelesaikan studi dan tesis yang berjudul **“Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet”..**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Biro Perencanaan dan Kerjasama Luar Negeri, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia atas dukungan pembiayaan studi melalui Program Beasiswa Unggulan tahun 2012.
2. Rektor Universitas Kristen Satya Wacana, Prof. Pdt. John A. Titaley, Th.D., atas kesempatan berharga yang diberikan untuk studi lanjut di Magister Biologi Universitas Kristen Satya Wacana.
3. Ir. Ferry F. Karwur, M.Sc., Ph.D., selaku Ketua Program Studi Magister Biologi sekaligus pembimbing I Tesis yang telah membimbing secara intensif serta memberikan perhatian dan motivasi selama penulis studi di Magister Biologi.
4. Drs. Jubhar C. Mangimbulude, M.Sc., Ph.D., selaku pembimbing II Tesis yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, saran, dan motivasi selama penyusunan tesis ini.
5. R.L.N.K. Retno Triandhini, M.Si., selaku pembimbing III Tesis yang telah memberikan saran dan motivasi selama penulisan tesis ini.
6. Segenap jajaran dosen Magister Biologi UKSW yang telah mencurahkan ilmu selama penulis studi di MB UKSW, Drs. Soenarto Soedarmo, M.Sc. yang memberikan motivasi luar biasa dan Laboran Lab. CARC (Carotenoid and Antioxidant Research Center), Kak Norson Totoda “Ocon”, atas pendampingan dan motivasi selama di Laboratorium.
7. Keluarga, Papa dan Mama yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan moril dan materi, nasihat, dan semua doa yang selalu memberikan kekuatan bagi penulis.
8. Ibu Anastasia Natalia Kurniasari, S.Si., selaku sekretariat di Program Studi Magister Biologi UKSW yang banyak membantu dalam hal administrasi.
9. Sahabat seangkatan MB 2012 (kak Federika Kondororik, Kak Christina N. Manuputty, James Ngginak, dll) yang memberikan makna persahabatan tulus dan saling mendukung.

Lalu kakak angkatan di MB UKSW, kak Dany Latupeirissa, kak Kristiawan PAN, kak Yulindra M. Numberi atas diskusi ilmiahnya.

10. Seluruh teman-teman, Ruben Wicaksono, Jily G. Sompie, kak Masya Ruhullessin "Acha", dll, terima kasih untuk saran dan semangat yang diberikan.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih jauh dari sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan saran dan kritik konstruktif demi penyempurnaan karya ini serta agar dapat berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan penulisan karya-karya ilmiah selanjutnya. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi kemajuan penelitian Indonesia. Segala hormat dan kemuliaan hanya bagi Tuhan.

Salatiga, 17 Januari 2017

Fitria



Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Abstrak	viii
Abstract	ix
Riset Paper	
Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet	1
Review Paper 1	
Merokok dan Oksidasi DNA	2
Review Paper 2	
Pertelingkahan : Apakah β -Karoten Memicu Kanker Paru Bagi Perokok?	3
Ilmiah Populer	
Beta (β -) Karoten Memicu Kanker Paru Bagi Perokok	4

Abstrak

Penelitian kelompok studi ATBC dan CARET yang menunjukkan bahwa merokok dan mengonsumsi β -karoten malah berpotensi terkena kanker, menimbulkan pertanyaan, bagaimana sesungguhnya interaksi antara keduanya? Penelitian ini mengkaji efek interaktif asap rokok dengan β -karoten dalam kondisi terinduksi sinar ultraviolet. Metode yang digunakan ialah elektroforesis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada perlakuan DNA yang dipapari sinar UV-C, DNANYa nampak “utuh” dan tidak jauh berbeda dengan DNA yang tidak diberi perlakuan. Keadaan ini mirip dengan perlakuan DNA yang dipapari β -karoten 40 mM dan sinar ultraviolet. Sebaliknya, pada perlakuan DNA yang dipapari 10 μ l ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet selama 4 jam dan DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten 40 mM, dan sinar ultraviolet selama 4 jam menunjukkan intensitas elektroforesis yang menurun, dan khususnya perlakuan DNA dengan penambahan ekstrak asap rokok dan sinar UV-C ada smear DNA yang lebih pendek, menunjukkan degradasi yang lebih intensif. Hasil penelitian ini menunjukkan β -karoten dapat melindungi DNA dari sinar ultraviolet dan ekstrak asap rokok.

Kata kunci : Rokok, Sinar UV, β -karoten, DNA, elektroforesis

Abstract

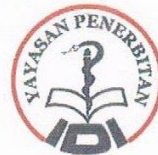
The results from ATBC and CARET study group which suggested smoking and taking β -carotene increased cancer potentiality and question of how exactly the interactions both smoking and taking β -carotene. The research examined the interactive effect of cigarettes' smoke and β -carotene were induced by ultraviolet light. Then, electrophoresis was used by the researcher as research methodology in measuring the DNA's smear. The results showed that we can see the DNA in a whole form if it is exposed by UV-C light and it is almost similar with the DNA which is not being treated. Similar condition was found in DNA treatment which exposed by 40 mM β -carotene and ultraviolet light. On the other hand, the DNA treatment which exposed by 10 ml cigarettes smoke extract and ultraviolet light for 4 hours and the DNA which exposed by extract of cigarette smoke, β -carotene 40 mM, and ultraviolet light for 4 hours shows the decreased of electrophoresis intensity, especially the DNA treatment with additional cigarettes' smoke extract and UV-C light with the shorter DNA smear, showed more intensive degradation. Research shows that β -carotene can protect the DNA from ultraviolet rays and cigarette smoke's extract.

Keywords: cigarettes, UV Light, β -karoten, DNA, Electrophoresis



YAYASAN PENERBITAN IKATAN DOKTER INDONESIA

Jl. Dr. Samratulangi No. 29, Jakarta 10350 - Telp.: 31937910, Faksimili 3900465
E-mail: yapenidi@yahoo.com - Website: <http://www.idionline.org>



Jakarta, 12 Oktober 2016

No. : 048/JInMA-MKI/F.3/10/2016

Lamp : -

Hal : Pemberitahuan Artikel

Kepada Yth:

dr. Fitria

Magister Biologi, Univ. Kristen Satya Wacana
Salatiga Jawa Tengah

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan bahwa makalah sejawat dengan judul artikel, "**Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet**", masih dalam tahap editing tim redaksi JInMA/MKI, dan dapat kami informasikan bahwa artikel dapat diterima dan diterbitkan di Journal of The Indonesian Medical Association edisi Juni 2016, apabila telah selesai final proses editing.

Demikian disampaikan, atas kerjasama sejawat, diucapkan terima kasih.

Hormat kami,

DR. Dr. Dwiana Ocvivanti, SpOG(K)

Pemimpin Redaksi

Proteksi β -Karoten Terhadap DNA yang Terpapar Ekstrak Asap Rokok dan Sinar Ultraviolet

The Protection of β -Carotene Against DNA were Exposed to Cigarettes' Smoke Extract and Ultraviolet Light

**Fitria¹, Retno Triandhini², Jubhar Christian Mangimbulude^{1,3},
Ferry Fredy Karwur^{1,2}**

¹Magister Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga, Jawa Tengah

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga, Jawa Tengah

³Fakultas Ilmu Alam, Universitas Halmahera, Tobelo, Maluku Utara

Email : ferry.karwur@staff.uksw.edu

**Fitria¹, Retno Triandhini², Jubhar Christian Mangimbulude^{1,3},
Ferry Fredy Karwur^{1,2}**

¹Master of Biology, Satya Wacana Christian University, Salatiga, Central Java

²Faculty of Health Science, Satya Wacana Christian University, Salatiga, Central Java

³Faculty of Natural Science, Halmahera University, Tobelo, North Maluku

Email : ferry.karwur@staff.uksw.edu

Abstrak

Penelitian kelompok studi ATBC dan CARET yang menunjukkan bahwa merokok dan mengonsumsi β -karoten malah berpotensi terkena kanker, menimbulkan pertanyaan, bagaimana sesungguhnya interaksi antara keduanya? Penelitian ini mengkaji efek interaktif asap rokok dengan β -karoten dalam kondisi terinduksi sinar ultraviolet. Metode yang digunakan ialah elektroforesis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada perlakuan DNA yang dipapari sinar UV-C, DNANYA nampak “utuh” dan tidak jauh berbeda dengan DNA yang tidak diberi perlakuan. Keadaan ini mirip dengan perlakuan DNA yang dipapari β -karoten 40 mM dan sinar ultraviolet. Sebaliknya, pada perlakuan DNA yang dipapari 10 μ l ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet selama 4 jam dan DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten 40 mM, dan sinar ultraviolet selama 4 jam menunjukkan

intensitas elektroforesis yang menurun, dan khususnya perlakuan DNA dengan penambahan ekstrak asap rokok dan sinar UV-C ada smear DNA yang lebih pendek, menunjukkan degradasi yang lebih intensif. Hasil penelitian ini menunjukkan β -karoten dapat melindungi DNA dari sinar ultraviolet dan ekstrak asap rokok.

Kata kunci : Rokok, Sinar UV, β -karoten, DNA, elektroforesis

Abstract

The results from ATBC and CARET study group which suggested smoking and taking β -carotene increased cancer potentiality and question of how exactly the interactions both smoking and taking β -carotene. The research examined the interactive effect of cigarettes' smoke and β -carotene were induced by ultraviolet light. Then, electrophoresis was used by the researcher as research methodology in measuring the DNA's smear. The results showed that we can see the DNA in a whole form if it is exposed by UV-C light and it is almost similar with the DNA which is not being treated. Similar condition was found in DNA treatment which exposed by 40 mM β -carotene and ultraviolet light. On the other hand, the DNA treatment which exposed by 10 ml cigarettes smoke extract and ultraviolet light for 4 hours and the DNA which exposed by extract of cigarette smoke, β -carotene 40 mM, and ultraviolet light for 4 hours shows the decreased of electrophoresis intensity, especially the DNA treatment with additional cigarettes' smoke extract and UV-C light with the shorter DNA smear, showed more intensive degradation.

Research shows that β -carotene can protect the DNA from ultraviolet rays and cigarette smoke's extract.

Keywords: cigarettes, UV Light, β -karoten, DNA, Electrophoresis

Pendahuluan

β -karoten telah lama diketahui merupakan antioksidan. Kemampuan antioksidan yang dimiliki senyawa ini memicu banyak penelitian aplikatif. Bahkan ada hipotesis bahwa β -karoten dapat mencegah kejadian kanker^{1,2}. Hipotesis ini dan bukti-bukti *studi in vitro* mendorong dilakukannya studi komprehensif dalam skala populasi antara lain oleh kelompok studi ATBC (Alpha Tocopherol and Beta Carotene), CARET (Carotene and Retinol Efficacy Trial), PHS (Physicians' Health Study), Linxian dan WHS (Women's Health Study)^{3, 4}.

Penelitian skala besar dengan populasi yang luas tersebut menunjukkan perbedaan hasil yang kontradiktif. Dalam studi ATBC dan CARET, dengan tingkat konsumsi β -Karoten berturut-turut 20 mg dan 30 mg/hari (dengan kadar retinol darah berturut-turut 3 $\mu\text{g/ml}$ dan 2,1 $\mu\text{g/ml}$) diperoleh hasil yang sangat berlawanan dengan hipotesis yang diterima selama ini, bahwa β -karoten meningkatkan insiden kanker paru⁵. Sebaliknya, PHS dan WHS dengan tingkat konsumsi β -karoten 50 mg/hari (kadar retinol darah 1,2 $\mu\text{g/ml}$) tidak memiliki pengaruh terhadap resiko kanker paru. Studi di Linxian dengan tingkat konsumsi β -karoten 15 mg/hari justru menurunkan resiko *esophageal cancer*^{6, 7}.

Dua variabel penting diduga kuat menjadi penyebab perbedaan penelitian skala besar tersebut di atas. Pertama, perilaku merokok bagi partisipan ATBC dan CARET; kedua, perbedaan banyaknya β -karoten yang dikonsumsi yang tergambarkan secara signifikan pada konsentrasi β -karoten dan retinol di dalam darah. Partisipan ATBC dan CARET merupakan perokok dan pekerja terpapar asbestos; sebaliknya, partisipan PHS, WHS, dan Linxian mayoritas bukan perokok^{8, 9}.

Hasil penelitian yang menunjukkan bahwa merokok dan mengonsumsi β -karoten malah berpotensi terkena kanker menimbulkan pertanyaan bagaimana sesungguhnya interaksi antara keduanya? Penelitian ini mengkaji efek interaktif asap rokok yang dipandang sebagai sumber spesies radikal dengan β -karoten yang dipandang sebagai antioksidan terhadap molekul DNA dalam kondisi terinduksi sinar ultraviolet.

Materi dan Metode

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak asap rokok dari rokok kretek tanpa filter, DNA genomik (adalah DNA genomik *R. acetosa* yang diisolasi dengan teknik pengambangan CsCl menggunakan Ultracentrifuge), β -karoten (kemurnian 95%) dari Sigma Aldrich, *Virgin Coconut Oil* merk visco, dan *Lotion*.

Bahan analisis yang digunakan adalah Gel agarosa 1%, buffer TAE 1x, buffer TE, buffer pewarna, *DNA Loading dye KAPA BiOSYSTEMS*, dan *DNA Ladder Universal KAPA BiOSYSTEMS*.

Preparasi β -Carotene

β -Carotene 95% (Sigma Aldrich) dilarutkan dengan VCO (*Virgin Coconut Oil*) dengan cara sebagai berikut, β -Carotene 95% ditimbang sebanyak 2 gram lalu dilarutkan ke dalam 30 ml aseton dan disaring dengan kertas saring. Setelah disaring, larutan β -Carotene diperiksa stabilitasnya dengan teknik spektrofotometri menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Kemudian, larutan β -Carotene dikeringkan dengan gas N_2 . Lalu dicampurkan dengan VCO sebanyak 50 ml dan diaduk. Selama proses preparasi β -Carotene, dilakukan di ruang gelap agar β -Carotene tidak terdegradasi.

Ekstraksi Senyawa Asap Rokok

Sebanyak 20 batang rokok kretek dibakar dalam tungku pembakaran (tungku pembakaran dibuat dengan memanfaatkan kaleng berbentuk tabung berdiameter 15 cm dan tinggi 25 cm). Asapnya dilalukan ke pipa pengembunan dan kondensasi, yang dibantu oleh *blower*, dan hasilnya ditampung di tabung penampungan. Proses kondensasi dipercepat dengan penciptaan suhu $\pm 10^\circ C$ pada pipa kondensasi, menggunakan *blue ice*.

Pembuatan Lotion

Stearil Alkohol 70% 2,5 ml; Vaseline Putih 2,5 ml yang dibeli dari CV. Lebah Prospera; Propilen Glikol 10% merk MERCK 2,5 ml; Na Lauril Sulfat 2% merk MERCK 0,5 ml; Aquadest 0,5 ml; Gliserin 5% 1 ml; EDTA 0,5 M pH 8 sebanyak 1 ml; dan Asam stearat 15% 0,25 ml dicampurkan.

Perlakuan DNA dengan β -karoten, sinar UV dan Senyawa Asap Rokok

Ada empat jenis perlakuan untuk penelitian ini dan 1 kontrol, diuraikan sebagai berikut;

1. Perlakuan pertama dilakukan dengan melihat interaksi dan pengaruh asap rokok terhadap DNA yang terpapar β -karoten dan sinar ultraviolet (katalisator). 10 μ l ekstrak asap rokok dicampur ke 10 μ l *lotion* lalu ditambahkan ke 15 μ l DNA 3M yang telah dicampurkan dalam 15 μ l β -karoten 40 mM yang telah dilarutkan dengan VCO.
2. Perlakuan kedua dilakukan dengan melihat pengaruh dan interaksi asap rokok terhadap DNA. Sebanyak 10 μ l ekstrak asap rokok ditambahkan ke 10 μ l *lotion* dan 15 μ l DNA 3 M.
3. Perlakuan ketiga dilakukan dengan melihat interaksi antara DNA dan β -karoten. Sebanyak 15 μ l 40 mM β -karoten dicampur ke 10 μ l *lotion* dan 15 μ l DNA 3 M.
4. Perlakuan keempat dilakukan dengan melihat interaksi antara DNA dan sinar UV. Sebanyak 10 μ l DNA 3 M dicampur dengan 10 μ l *lotion* dan diberi paparan sinar UV-C Phillips.
5. Hanya DNA saja tanpa penambahan apapun sebagai kontrol dalam penelitian ini. 10 μ l DNA 3 M dicampur dengan 10 μ l *lotion* lalu di elektroforesis.

Masing-masing perlakuan 1 s/d 4 kemudian diberi paparan sinar UV-C (panjang gelombang 100-280nm) merk Philips selama 4 jam. Semua perlakuan 1 s/d 4 dan kontrol (5) ditambahkan buffer TE hingga volumenya mencapai 2,5 ml. Pengamatan kerusakan DNA dilihat melalui elektroforesis DNA.

Perlu dicatat bahwa penggunaan *lotion* dalam proses perlakuan DNA dengan β -karoten dan senyawa asap rokok bertujuan agar semua elemen ini dapat tercampur. *Lotion* dimanfaatkan sebagai media untuk mencampurkan β -karoten yang bersifat non polar dengan senyawa asap rokok dan DNA yang bersifat polar.

Isolasi DNA dari *Lotion*

Sampel sebanyak 2 ml (masing-masing perlakuan dan kontrol) dicampur dengan buffer fosfat 2 ml dan mercaptoethanol 50 μ l di dalam tabung eppendorf. Setelah divortex, ambil duplo (@ 1000 μ l) dan dimasukkan ke tabung eppendorf baru dan ditambahkan 160 μ l SDS 20%, divortex kemudian diinkubasi pada suhu 65°C selama 15 menit.

Setelah diinkubasi, ditambahkan 350 μ l natrium asetat, divortex lalu diinkubasi dalam es selama 30 menit. Setelah

diinkubasi dalam es, diempar dengan 10.000 rpm selama 15 menit pada suhu 4°C. 500 µl supernatan diambil dan dipindahkan ke tabung eppendorf baru dan dimurnikan dengan penambahan fenol:kloroform (50:50 v/v) sebanyak 250 µl. Sebanyak 250 µl fenol jenuh kemudian ditambahkan, divortex, lalu diempar dengan 6.000 rpm selama 15 menit pada suhu 4°C. 500 µl supernatan lalu dimasukkan ke tabung eppendorf baru, dan ditambahkan isopropanol dingin sebanyak 250 µl dan diempar dengan 13.000 rpm selama 5 menit pada suhu 4°C. Supernatan dibuang dan DNA yang berada di bagian bawah tabung dicuci dengan menambahkan etanol absolut dingin sebanyak 250 µl dan dikeringkan. DNA dilarutkan di dalam buffer TE sebanyak 50 µl.

Elektroforesis

Dibuat gel agarosa konsentrasi 1% dengan pelarut Buffer TAE ditambahkan ke dalam agarosa. Agarosa ditimbang sebanyak 1 gram untuk dilarutkan ke dalam buffer TAE hingga volume 100 ml. Larutan agarosa dididihkan selama 3 menit, lalu dituangkan ke dalam cetakan gel yang sudah diatur posisinya bersama sisir sumurannya, kemudian didinginkan hingga mengeras pada suhu ruang. Selanjutnya, gel agarosa yang telah mengeras dikeluarkan dari cetakannya, kemudian dimasukkan ke dalam *chamber elektroforesis*. Gel tersebut direndam dengan buffer TAE secukupnya.

Pada semua perlakuan dan kontrol (@10 µL) ditambahkan *Loading dye* sebanyak 2 µL. Setelah dicampurkan, tabung eppendorf ditutup kembali dan disimpan di dekat es. Campuran DNA dan *Loading dye* dimasukkan ke dalam sumur gel agarosa. Sumur pertama diisi DNA penanda ukuran (*Universal DNA Ladder*) sebanyak 5 µl, sumuran kedua diisi DNA sebanyak 10 µl yang dipapari sinar UV selama 4 jam, sumuran ketiga diisi DNA kontrol positif sebanyak 10 µl, sumuran keempat diisi DNA sejumlah 10 µl yang dipapari ekstrak asap rokok dan sinar UV selama 4 jam, sumuran kelima diisi DNA sejumlah 10 µl yang dipapari β-karoten dan sinar UV selama 4 jam, sumuran keenam diisi DNA sejumlah 10 µl yang dipapari β-karoten, ekstrak asap rokok dan sinar UV selama 4 jam.

Kemudian *Chamber elektroforesis* ditutup dan disambungkan dengan kabel penghubung arus listriknya. Arus listrik dialurkan 25 Volt selama 5 jam. Setelah itu, arus listrik dimatikan, gel agarosa diambil untuk dicat dengan Ethidium bromida yang telah disiapkan terlebih dahulu, selama 15 menit. Hasil elektroforesis

DNA divisualisasikan dengan *gel doc*, kemudian didokumentasikan.

Hasil

DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten, dan sinar ultraviolet disajikan pada Gambar 1. Tampak pada gambar di atas adalah hasil isolasi DNA perlakuan dan kontrol dari *lotion* dengan masing-masing *load* sejumlah 10 μ l. Dalam penelitian ini digunakan konsentrasi β -karoten 40 mM dengan pelarut VCO (*Virgin Coconut Oil*). Ekstrak asap rokok diperoleh dengan proses kondensasi. Sumur pertama berisi DNA penanda ukuran (*Universal DNA Ladder*) sebanyak 5 μ l, sumuran kedua DNA sebanyak 10 μ l yang dipapari sinar UV selama 4 jam, sumuran ketiga DNA kontrol positif sebanyak 10 μ l, sumuran keempat adalah DNA sejumlah 10 μ l yang dipapari ekstrak asap rokok dan sinar UV selama 4 jam, sumuran kelima adalah DNA sejumlah 10 μ l yang dipapari β -karoten dan sinar UV selama 4 jam, sumuran keenam adalah DNA sejumlah 10 μ l yang dipapari β -karoten, ekstrak asap rokok dan sinar UV selama 4 jam.

Gambar 1. Visualisasi elektroforesis DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten, dan sinar ultraviolet.

1 2 3 4 5 6



Sumuran ke-1, DNA Universal Ladder

Sumuran ke-2, DNA yang dipapari sinar ultraviolet selama 4 jam

Sumuran ke-3, DNA murni tanpa perlakuan (kontrol)

Sumuran ke-4, DNA yang dipapari 10 μ l ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet selama 4 jam

Sumuran ke-5, DNA yang dipapari β -karoten 40 mM dan sinar ultraviolet

Sumuran ke-6, DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten 40 mM, dan sinar ultraviolet selama 4 jam.

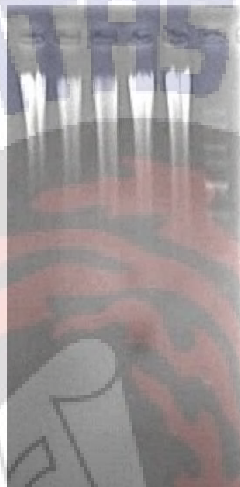
Dari hasil elektroforesis (Gambar 1) terlihat bahwa pada perlakuan DNA yang dipapari sinar UV-C [kolom 2] terlihat bahwa DNANYa nampak “utuh” dan tidak jauh berbeda dengan DNA yang tidak diberi perlakuan [kolom 3]. Keadaan ini mirip dengan perlakuan DNA yang dipapari β -karoten 40 mM dan sinar ultraviolet [kolom 5]. Sebaliknya, pada perlakuan DNA yang dipapari 10 μ l ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet selama 4 jam [kolom 4] dan DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten 40 mM, dan sinar ultraviolet selama 4 jam menunjukkan intensitas elektroforesis yang menurun [kolom 6], dan khususnya perlakuan DNA dengan penambahan ekstrak asap rokok dan sinar UV-C [lihat kolom 4] ada smear DNA yang lebih pendek, menunjukkan degradasi yang lebih intensif.

Penelitian yang sama dilakukan pengulangan dengan jumlah yang lebih kecil yaitu 5 μ l (Gambar 2). Hasil isolasi DNA yang

dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten, dan sinar ultraviolet (pengulangan) disajikan pada Gambar 2.

Gambar 2. Hasil visualisasi elektroforesis DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten, dan sinar ultraviolet (pengulangan).

1 2 3 4 5 6



Sumuran ke-1, DNA kontrol positif

Sumuran ke-2, DNA yang dipapari sinar ultraviolet

Sumuran ke-3, DNA yang dipapari ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet

Sumuran ke-4, DNA yang dipapari β -karoten dan sinar ultraviolet

Sumuran ke-5, DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten, dan sinar ultraviolet

Sumuran ke-6, DNA Universal Ladder

Dari hasil pengulangan elektroforesis dengan 5 μ l DNA 3M (Gambar 2) terlihat bahwa pada perlakuan DNA yang dipapari sinar UV-C [kolom 2] menunjukkan intensitas elektroforesis yang menurun berbeda dengan DNA yang tidak diberi perlakuan [kolom 1]. Perlakuan DNA yang dipapari β -karoten 40 mM dan sinar ultraviolet [kolom 4] DNAny nampak “utuh”. Sebaliknya, perlakuan DNA yang dipapari ekstrak asap rokok, β -karoten, dan sinar ultraviolet [kolom 5], *smear* DNAny terlihat lebih tipis walau tidak terlalu signifikan dan khususnya pada perlakuan DNA yang dipapari 10 μ l ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet selama 4 jam [kolom 3] menunjukkan intensitas elektroforesis yang

menurun, terlihat ada *smear* DNA yang lebih pendek, menunjukkan degradasi yang lebih intensif.

Diskusi

Asap Rokok dan Kerusakan DNA

Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa asap rokok dapat merusak DNA, salah satunya, penelitian yang dilakukan oleh Lara Gundel¹⁰. Asap rokok terdiri atas campuran substansi kimia dalam bentuk gas dan partikel-partikel terdispersi^{11,12}. Sampai kini, telah berhasil diisolasi berbagai macam zat kimia hingga mencapai 4000 senyawa pada asap rokok. Sebagian besar senyawa tersebut bersifat toksik bagi sel-sel tubuh kita. Substansi toksik dalam bentuk gas, yaitu berupa karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN), oksida nitrogen, serta zat kimia yang volatile seperti nitrosamine, formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok^{13,14}. Selain mengandung bahan-bahan yang bersifat toksik, di dalam asap rokok terdapat juga zat-zat radikal bebas, di antaranya peroksinitrit, hidrogen peroksida, dan superoksida^{15,16}. Radikal bebas dalam asap rokok dapat mempercepat kerusakan seluler akibat stress oksidatif. Molekul target yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, lemak, dan protein^{17,18}.

Kandungan kimia berbahaya dalam bentuk gas maupun volatil para rokok menyebabkan terjadinya mutasi gen berkali-kali. Selanjutnya kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik yang berakibat penyakit kanker^{19,20}.

Proteksi β -karoten pada Integritas DNA

β -karoten memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi²¹, dalam melindungi sel-sel dan jaringan dari radikal bebas yang menimbulkan efek merusak^{22,23}. Antioksidan merupakan senyawa yang secara signifikan menghambat atau mengurangi substrat oksidasi, memerangi aktivitas radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS), lebih jelasnya antioksidan ini merupakan senyawa pelindung sel dari efek berbahaya radikal bebas^{24,25}. Aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh β -karoten ini memiliki peran dalam melindungi sel, termasuk DNA dari radikal bebas dan radiasi^{26,27}.

Radiasi ultraviolet dan kerusakan DNA

DNA adalah salah satu agen penyerap sinar ultraviolet, dan karena kerusakan DNA memberi efek sitotoksik dan genotoksi,

maka kerusakan DNA akibat radiasi membahayakan sel^{28,29}. Reaksi fotokimia biasa terjadi pada DNA pada panjang gelombang 245 nm (UV-C *light*) yang dapat maksimum mengabsorpsi pirimidin dan purin. Menariknya adalah seperti ditunjukkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Jean Cadet³⁰, mengungkapkan *“Surprisingly, it has been reported that 4,6-diamino-5-formamidopyrimidine (FapyAde), the formation of which would involve hydration of the transient overadenine radical cation, was generated in large yield upon exposure of DNA to UVC light”*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa β -karoten dapat melindungi DNA dari sinar ultraviolet. Hasil penelitian ini turut membuktikan hasil penelitian yang dilakukan oleh Paiva dan Russel³¹ yang menunjukkan bahwa β -karoten mampu melindungi sel-sel dan jaringan dalam tubuh termasuk DNA dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Dan kita ketahui bahwa dalam kerjanya, β -Karoten bertindak melalui antara lain mekanisme antioksidasi^{32,33}. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa asupan β -karoten menghambat kerusakan DNA melalui mekanisme antioksidasi^{34,35}. Kemampuan antioksidasi ini lah yang kami duga membuat β -karoten mampu menangkal radiasi sinar ultraviolet yang dipaparkan^{36,37}.

Penelitian ini selain menggunakan sinar ultraviolet sebagai agen radikal bebas, juga menggunakan senyawa asap rokok. Dari hasil penelitian, DNA yang dipapari senyawa asap rokok dan sinar ultraviolet juga mengalami degradasi. Berbeda dengan DNA yang dipapari senyawa asap rokok, sinar ultraviolet dan β -Karoten mengalami sedikit degradasi. Dapat dilihat dari hasil elektroforesis gambar pertama pada kolom ke-6, pita DNA terlihat lebih tipis. Menipisnya pita DNA diakibatkan degradasi, karena agen radikal bebas yang terlibat selain sinar ultraviolet, juga ada senyawa asap rokok yang memiliki sifat merusak DNA. Seperti penelitian yang menemukan bahwa senyawa yang terkandung dalam rokok berpotensi merusak DNA^{5,38}.

Penelitian yang kami lakukan memiliki konsep yang sama dengan kelompok ATBC dan CARET yaitu mengkaji efek interaktif asap rokok yang dipandang sebagai sumber spesies radikal dengan β -karoten yang dipandang sebagai antioksidan terhadap molekul DNA dalam kondisi terinduksi sinar ultraviolet, namun hasil penelitian kami menunjukkan perbedaan yang signifikan. Perbedaan hasil ini karena kelompok ATBC dan CARET melakukan studi eksperimen langsung dengan subjek manusia dan penelitian kami adalah studi *in vitro* dan terbatas melihat pada reaksi antioksidan dan prooksidan serta radikal pada

molekul pembawa informasi, yakni DNA. Penelitian kami juga menargetkan rokok sebagai agen radikal, namun kami menambahkan sinar ultraviolet dan sebagai antiradikalnya ialah β -Karoten. Hasil penelitian kami membuktikan bahwa β -Karoten mampu menunjukkan sifat antioksidannya terhadap DNA yang dipapari radikal, dengan penggunaan β -Karoten konsentrasi 40 mM.

Kelompok ATBC dan CARET mengajak partisipan sebagai subyek penelitiannya dengan jangka waktu yang panjang (6 tahun), faktor yang bertanggung jawab dalam penelitian mereka pun beragam, mulai dari tekanan oksigen, kadar farmakologis, paparan radikal, hingga kadar retinol darah. Sedangkan dalam penelitian ini digunakan DNA murni sebagai subyek penelitian, agen radikal yang digunakan pun ialah sinar ultraviolet dari lampu UV-C Phillips, asap rokok yang telah diperangkap dengan teknik kondensasi, dan β -Karoten murni dalam bentuk bubuk yang dilarutkan dalam *virgin coconut oil*. Dalam penelitian ini pun digunakan *lotion*. Penggunaan *lotion* dalam proses perlakuan DNA dengan β -karoten dan senyawa asap rokok bertujuan agar semua elemen ini dapat tercampur. *Lotion* dimanfaatkan sebagai media untuk mencampurkan β -karoten yang bersifat semi polar dengan senyawa asap rokok dan DNA yang bersifat polar. Penggunaan *lotion* ini tentu berimbas pada teknik isolasi DNA. Meningkatkan konsentrasi SDS menjadi 20% merupakan salah satu cara untuk memecah molekul *lotion* ketika dilakukan isolasi DNA dalam proses isolasi yang dilakukan.

Kesimpulan

β -Karoten memiliki kemampuan antioksidan terbukti dalam penelitian ini. Pembuktian ini dapat dilihat dari hasil elektroforesis yang menunjukkan DNA dengan paparan sinar ultraviolet dan DNA dengan paparan ekstrak asap rokok dan sinar ultraviolet mengalami degradasi terlihat dari menipisnya pita DNA, sedangkan DNA dengan paparan sinar ultraviolet dan β -Karoten, tidak mengalami degradasi. Namun DNA dengan paparan sinar ultraviolet, ekstrak asap rokok dan β -Karoten mengalami sedikit degradasi, dilihat dari menipisnya pita DNA. Degradasi DNA yang dipapari sinar ultraviolet, senyawa asap rokok dan β -Karoten diduga akibat agen radikal bebas yang terlibat selain sinar ultraviolet, juga ada senyawa asap rokok yang memiliki sifat merusak DNA. Dalam kerjanya, β -Karoten bertindak melalui antara lain mekanisme antioksidasi. Kemampuan antioksidasi ini

lah yang kami duga membuat β -karoten mampu menangkal radiasi sinar ultraviolet yang dipaparkan.

Ucapan Terima Kasih

Fitria mengucapkan terima kasih kepada Departemen Pendidikan Nasional Indonesia yang telah memberikan beasiswa melalui Program Beasiswa Unggulan Pasca Sarjana Magister Biologi Universitas Kristen Satya Wacana Salatiga.

Daftar Pustaka

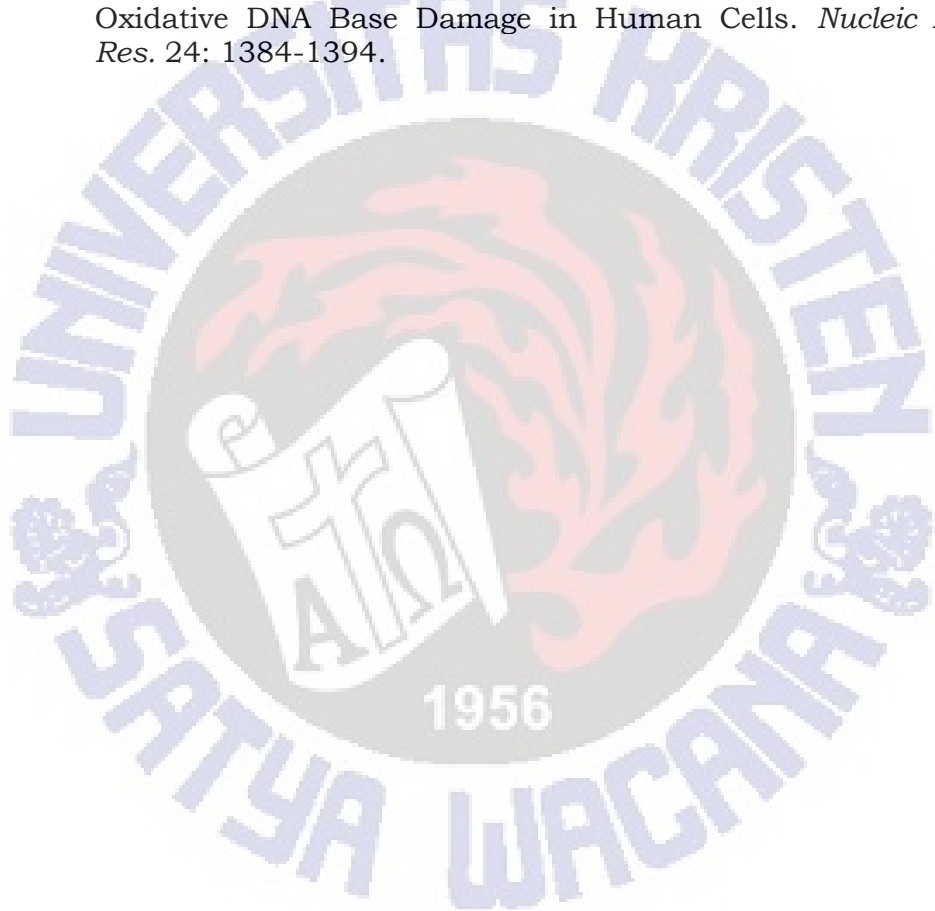
1. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. 1981. Can Dietary Beta-Carotene Materially Reduce Human Cancer Rates? *Nature*. 290(5803):201-8.
2. Burns, D. M. 2005. Nicotine Addiction. In D.L. Kasper, E. Braunwalds, A.S. Fauci, S.L.Hauser, D.L.Longo, & J.L. Jameson (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, (p.2573-2577). New York: McGraw-Hill.
3. The ATBC Cancer Prevention Study Group. 1994. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Lung Cancer Prevention Study: Design, Methods, Participant Characteristics, and Compliance. *AEP Vol. 4 No. 1* (1-10).
4. Tyndale, R.F., & Sellers, E. 2005. Variable CYP2A6-Mediated Nicotine Metabolism Alters Smoking Behavior and Risk. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 29(4) : 342-345.
5. The ATBC Study Group. 1994. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene On The Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *The New England Journal of Medicine*, 330: 1029-1035.
6. Zeb, A. and Mehmood S. 2004. Carotenoids Contents from Various Sources and Their Potential Health Applications. *Pakistan Journal of Nutrition* 3 (3): 199-204.
7. Langseth, L. 1995. *Oxidants, Antioxidants and Disease Prevention*. Belgium: ILSI Europe.
8. Tanvetyanon, T. and Bepler, G. 2008. Beta Carotene in Multivitamins and the Possible Risk of Lung Cancer Among Smokers. *Cancer*, 113: 150-157.
9. Asami, T., Noriko, N., Takatsuto, S., & Yamagishi, K. 1997. 8-OHG levels in DNA of human breast cancer are not significantly different from those of non-cancerous breast tissue by the HPLC-ECD method. *Cancer Lett*, 90: 157-162.
10. Gundel, L., Hang, B., Jacob, P., Lavarone, A., Havel, C., Matter, B., Chenna, A., Villalta, P., Sharan, D. Hang, M., Sleiman. M.,

Destailats, H. 2014. NNA, A Thirdhand Smoke Constituent, Induces DNA Damage In Vitro and In Human Cells. 247th National Spring Meeting of The American-Chemical-Society (ACS). Conference Paper Vol. 247. Diakses dari <http://www.soci.org/chemistry-and-industry.cni-data/2014/10/Article-Listing>.

11. Rodriguez-Amaya D, B. 1997. *Carotenoids and Food Preparation: The Retention of Provitamin A Carotenoids in Prepared, Processed and Stored Foods*. John Snow, Inc/OMNI Project. U. S. 2001. A Guide to Carotenoid Analysis in Food. Washington : International Life Science Institute. 71p.
12. Klauning and Kamendulis. 2004. Assays of Oxidation DNA Damage Biomarkers. *Meth. Enzymol.* 243, 15-27.
13. Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., & Gagnon, L. 1996. *Zat Gizi Antioksidan Penangkal Senyawa Radikal Pangan dalam Sistem Biologis*. Dalam Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan : Reaksi Biomolekuler, Dampak Terhadap Kesehatan dan Penangkalan. CFNS-IPB dan kedutaan Besar Prancis-Jakarta.
14. Benowitz, N. L. & Fu, H. 2007. Smoking & Occupational Health. In J. Ladou (Eds), *Occupational & Environmental Medicine*, 4th Edition, (p. 710-718).
15. Chow *et al.* 1996. Oxidative DNA Damage Induced by Superoxide. *Biochem. J.* 287: 902-906.
16. Kasai, H., and Nishimura, K. 1997. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research.*, 387: 147-163.
17. Halliwell, B., and Whiteman, M. 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture. *British Journal of Pharmacology*, 142: 231-255
18. Kuschner, W.G. & Blanc, P.D. 2007. Gases & Other Airborne Toxicants. In J. Ladou (Eds), *Occupational & Environmental Medicine*, 4th Edition, (p. 515-531). New York: McGraw-Hill.
19. Stahl, W., and Sies, H. 2003. Antioxidant Activity of Carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*. 24: 345-351.
20. Valavanidis, T. 2009. 8-OHdG: A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health*. Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews.
21. Mayne, ST., Handelman, GJ., Beecher, G. 1996. Beta Carotene and Lung Cancer Promotion in Heavy Smokers-A Plausible

- Relationship?. *Journal of National Cancer Institute*, 88: 1513-1515.
22. Lindahl, T. 1993. Instability and Decay of The Primary Structure of DNA. *Nature* 362 : 709-715.
 23. Patel, B.P., U.M. Rawal. 2008. Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer. *Am. J. Clin. Oncol*, 31: 454-459.
 24. Halliwell, B., Gutteridge, JM. 1985. The Importance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Diseases. *Mol Aspects Med.* 8 (2): 89-193.
 25. Lee, K. and Chen, H. 1984. Coagulation Rate of Polydisperse Particles. *Aerosol Sci. Technol.* 3: 327-334.
 26. Kusmita, L., Hindarto, J., dan Limantara L. 2007. Kandungan dan Aktivitas Antioksidan dan Karotenoid Provitamin A Limbah Serabut Kelapa Sawit. *Jurnal Nature Indonesia* 99:104-108.
 27. Dutta, D., Chaudhuri, U. R and Chakraborty, R. 2005. Structure, Health Benefits, Antioxidant Property and Processing and Storage of Carotenoids. *African Journal of Biotechnology* Vol. 4 (13), pp. 1510-1520.
 28. Linder, M. C. 1991. *Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications*. Ed ke-2. California: Prentice-Hall International Inc.
 29. Valstar, E. 1994. Nutrition and Cancer: A Review of the Preventive and Therapeutic Abilities of Single Nutrients. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* 4(2): 179-198.
 30. Cadet, J., Douki, T., Ravanat, JL. 2001. Direct and Indirect Effects of UV Radiation on DNA and Its Components. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 63: 88-102.
 31. Paiva, AS., and Russel, RM. 1999. β -karoten and Other Carotenoids as Antioxidants. *Journal of the American College of Nutrition*, 18(5): 426-433.
 32. Burton, G. W. and Ingold, K.U. 1984. β -carotene: an Unusual Type of Antioxidant. *Science* 224: 569-573.
 33. Cadet, J. and Wagner, R. 2016. Radiation Induced Damage to Cellular DNA : Chemical Nature and Mechanisms of Lesion Formation. *J.Radphyschem* 10 : 1016.
 34. Collin AR, Olmedilla B, Southon S, Granado F, and Susan J.Duthie SJ, 1998. Serum carotenoids and oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Carcinogenesis* 19(12): 2159-2162.
 35. Caron, L., Karkazis, K., Raffin A. T., Swan. G., and Koenig, B. A., 2005. Nicotine addiction through a neurogenomic prism:

- Ethics, public health, and smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 7 (2) : 181-197.
36. Britton, G., Liaaen-Jensen, S dan Pfander, H. 2004. *Carotenoids Handbook*. Birkhauser Verlag, Basel, Switerland.
37. Britton, J., and Edwards. F. 2007. Tobacco Smoking, harm reduction, and nicotine product regulation. *Lancet* 37 (9610):441-445.
38. Dizdaroglu, M. and Jaruga, P. 1996. Repair of Products of Oxidative DNA Base Damage in Human Cells. *Nucleic Acids Res.* 24: 1384-1394.





ISSN 2085-1545

Sains Medika

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Artikel Penelitian

Gambaran Definitif Meningitis Tuberkulosa di RSUP dr. Kariadi Semarang
Studi Deskriptif pada Pasien Dewasa dengan Menggunakan *Real Time* PCR dengan Target Amplifikasi pada IS6110 *Mycobacterium tuberculosis complex*

Tingkat Kecemasan Pasien Kanker Serviks pada Golongan Ekonomi Rendah yang Mengikuti Program Kemoterapi di RSUD Dr. Moewardi

Pemetaan Sistem Informasi Geografis untuk Menggambarkan Kejadian dan Faktor Risiko Infeksi Nosokomial

Perspektif *Customer* dalam Mengukur Kinerja Instalasi Farmasi RSUD X dengan Pendekatan *Balanced Scorecard*

Pengaruh Paparan Bising Menahun dari Aktivitas Penerbangan terhadap Tekanan Darah
(Studi Kasus: Kawasan Sekitar Bandar Udara Internasional Ahmad Yani Semarang)

Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Plasma Darah pada Tikus yang Diinduksi Alloxan
Studi Experimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Perilaku Pencegahan Infeksi oleh Pemberi Jasa Salon (Kapster) di Wilayah Kota Semarang

Pengaruh Pemberian Makanan Pendamping Air Susu Ibu terhadap Pertumbuhan Berat Badan Bayi 6-12 Bulan di Posyandu Desa Kutoharjo Kaliwungu Kendal

Hubungan Antara Sikap Bidan dan Dukungan Kader terhadap Perilaku Bidan dalam Pemberian Vitamin A Ibu Nifas di Wilayah Puskesmas Kabupaten Klaten

Laporan Kasus

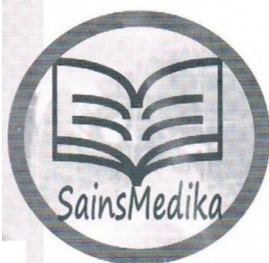
Ruang Lingkup *Visum et Repertum* sebagai Alat Bukti pada Peristiwa Pidana yang Mengenai Tubuh Manusia di Rumah Sakit Bhayangkara Semarang

Tinjauan Pustaka

Merokok dan Oksidasi DNA

Komponen Senyawa Aktif pada Udang Serta Aplikasinya dalam Pangan

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang



Sains Medika

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

DAFTAR ISI

PENELITIAN	Hal
Gambaran Definitif Meningitis Tuberkulosa di RSUP dr. Kariadi Semarang Studi Deskriptif pada Pasien Dewasa dengan Menggunakan <i>Real Time</i> PCR dengan Target Amplifikasi pada <i>IS6110 Mycobacterium tuberculosis complex</i> Masfiah, Aris Catur Bintoro, Purnomo Hadi	62-67
Tingkat Kecemasan Pasien Kanker Serviks pada Golongan Ekonomi Rendah yang Mengikuti Program Kemoterapi di RSUD Dr. Moewardi Albina Eva Yolanda dan Ferry Fredy Karwur	68-81
Pemetaan Sistem Informasi Geografis untuk Menggambarkan Kejadian dan Faktor Risiko Infeksi Nosokomial Rochady Setianto, Lutfan Lazuardi, Andaru Dahesihdewi	82-89
Perspektif <i>Customer</i> dalam Mengukur Kinerja Instalasi Farmasi RSUD X dengan Pendekatan <i>Balanced Scorecard</i> Indriyati Hadi Sulistyaningrum, Satibi, Tri Murti Andayani	90-93
Pengaruh Paparan Bising Menahun dari Aktivitas Penerbangan terhadap Tekanan Darah (Studi Kasus: Kawasan Sekitar Bandar Udara Internasional Ahmad Yani Semarang) Hani Afrita, Poerwito S., Muhtarom	94-97
Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Plasma Darah pada Tikus yang Diinduksi Alloxan Studi Experimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Bela Risqiyani Fajrilah, Ulfah Dian Indrayani, Qathrunnada Djam'an	98-100
Perilaku Pencegahan Infeksi oleh Pemberi Jasa Salon (Kapster) di Wilayah Kota Semarang Tri Wiji Lestari, Nina Indriyawati, Elisa Ulfiana	101-106
Pengaruh Pemberian Makanan Pendamping Air Susu Ibu terhadap Pertumbuhan Berat Badan Bayi 6-12 Bulan di Posyandu Desa Kutoharjo Kaliwungu Kendal Nur Nahdloh F, Sri Priyanti M	107-109
Hubungan Antara Sikap Bidan dan Dukungan Kader terhadap Perilaku Bidan dalam Pemberian Vitamin A Ibu Nifas di Wilayah Puskesmas Kabupaten Klaten Intan Nugraheni Hasanah	110-112
LAPORAN KASUS	
Ruang Lingkup <i>Visum et Repertum</i> sebagai Alat Bukti pada Peristiwa Pidana yang Mengenai Tubuh Manusia di Rumah Sakit Bhayangkara Semarang Setyo Trisnadi	113-119
TINJAUAN PUSTAKA	
Merokok dan Oksidasi DNA Fitria, R.I.N.K Retno Triandhini, Jubhar C. Mangimbulude, Ferry F. Karwur	120-127
Komponen Senyawa Aktif pada Udang Serta Aplikasinya dalam Pangan James Ngginak, Haryono Semangun, Jubhar C. Mangimbulude, Ferdy S. Rondonuwu	128-145

Merokok dan Oksidasi DNA

Fitria¹, R.I.N.K Retno Triandhini², Jubhar C. Mangimbulude^{1,3}, Ferry F. Karwur^{1,2}

¹ Magister Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana

² Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana

³ Fakultas Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana

Jalan Diponegoro 52-60 Salatiga, Jawa Tengah 50711

Email : rachelfitriay@gmail.com

ABSTRAK

Asap rokok terdiri atas campuran substansi-substansi kimia dalam bentuk gas dan partikel-partikel terdispersi. Sampai kini, telah berhasil diisolasi berbagai macam zat kimia hingga mencapai lebih dari 4000 senyawa pada asap rokok. Sebagian besar senyawa tersebut bersifat toksik bagi sel-sel tubuh kita. Substansi toksik dalam bentuk gas, yaitu berupa karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN), oksida nitrogen, serta zat kimia yang volatil seperti nitrosamin, formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok. Selain mengandung bahan-bahan yang bersifat toksik, di dalam asap rokok terdapat juga zat-zat radikal bebas, di antaranya peroxynitrit, hidrogen peroksida, dan superoksida. Radikal bebas dalam asap rokok dapat mempercepat kerusakan seluler akibat stress oksidatif. Molekul target yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, lemak dan protein. Kandungan kimia berbahaya dalam bentuk gas maupun volatil pada rokok menyebabkan terjadinya mutasi gen berkali-kali. Selanjutnya, kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik yang berakibat penyakit kanker. Kerusakan oksidatif DNA yang disebabkan oleh asap rokok dapat diidentifikasi melalui senyawa 8-oksoguanosin yang merupakan salah satu biomarker kerusakan oksidatif DNA. Kenaikan kadar 8-oksoguanosin dalam DNA mempunyai peranan penting dalam karsinogenesis dan pemicu sel tumor. Pada perokok aktif, ditemukan adanya kenaikan kadar 8-oksoguanosin dalam jaringan paru-paru dan leukosit perifer. Peningkatan kadar 8-oksoguanosin juga ditemukan pada perokok pasif yang terpapar asap rokok di tempat kerja. Tulisan ini disajikan untuk memberikan informasi serta pemahaman mengenai efek kebiasaan merokok terhadap kestabilan genetik khususnya pada molekul DNA.

Kata Kunci: 8-oksoguanosin, kerusakan DNA, mutasi, radikal bebas, stres oksidatif

ABSTRACT

Cigarette smoke consists of a mix of chemical substances in the form of gases and dispersed particles. Recently, more than 4000 compounds presented in cigarette smoke have been isolated. Most of these compounds are toxic to our body's cells. Toxic gases including carbon monoxide (CO), hydrogen cyanide (HCN), nitrogen oxides, and volatile chemicals such as nitrosamines, formaldehyde are found in cigarette smoke. Besides toxic compounds, cigarette smoke also contains free radicals including peroxynitrite, hydrogen peroxide, and superoxide. These free radicals may accelerate cellular damage due to oxidative stress. Targets of free radical attacks include DNA, protein and lipids. The harmful chemicals in form of gases and volatile substances in cigarettes cause multiple genetic mutations. The combination of genetic mutations and DNA damage lead to genetic instability and it may cause cancer. Oxidative DNA damage caused by cigarette smoke can be identified with the presence of 8-oxoguanosine used as one of the biomarkers for oxidative DNA damage. Increased concentration of 8-oxoguanosine in DNA has an important role in carcinogenesis and triggers tumor cells. Both active and passive smokers have been reported to have an elevated concentration of 8-oxoguanosine in their lung tissue and peripheral leukocytes as well as for passive smokers. This paper provide informations and understanding of the effects of smoking on the genetic stability, especially in the DNA molecule.

Keywords : 8-oxoguanosine, DNA damage, free radicals, mutations, oxidative stress

PENDAHULUAN

Rokok merupakan salah satu produk yang kontroversial karena pro dan kontra yang muncul di masyarakat. Banyaknya dampak buruk seperti efek kecanduan, masalah-masalah kesehatan yang ditimbulkan hingga angka kematian yang meningkat akibat konsumsi rokok yang berlebihan mendapat tantangan dari masyarakat di dunia. Bahkan setiap tanggal 30 Mei, masyarakat dunia merayakan hari tanpa tembakau sebagai bentuk protes mereka terhadap tembakau yang merupakan bahan utama rokok. Sebaliknya dari segi ekonomi, prospek industri rokok tidak perlu diragukan karena sangat menjanjikan

terutama menyangkut besarnya pemasukan devisa ke negara serta menyediakan lapangan kerja bagi banyak orang.

Mengonsumsi rokok sudah menjadi *trend* dan bahkan dijadikan sebagai tanda kedewasaan seseorang. Berkembangnya pola pikir seperti ini menyebabkan jumlah perokok bertambah. Bahan utama pada rokok adalah tembakau. Tembakau mengandung kurang lebih 4000 elemen dan setidaknya 200 di antaranya berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada tembakau dan mampu memberikan efek yang mengganggu kesehatan antara lain nikotin, tar, gas karbon monoksida dan berbagai logam berat. Hal ini disebabkan adanya nikotin

di dalam asap rokok yang diisap. Nikotin bersifat adiktif sehingga bisa menyebabkan seseorang menghisap rokok secara terus-menerus.

Menurut survey dari WHO di tahun 2008, sepertiga dari penduduk dunia terutama orang dewasa adalah perokok. Angka kematian di dunia akibat rokok mencapai 500 juta orang per tahun. Dalam setiap enam detik, terdapat satu kematian akibat rokok. Merokok merupakan salah satu faktor pemicu terjadinya penyakit jantung, osteoporosis, kanker paru-paru, kelainan reproduktif, diabetes dan penyakit lambung (Gupta, 2001).

Bahaya rokok bukan saja menghantui mereka yang menjadi perokok aktif, namun merambah kepada para perokok pasif. Kemungkinan perokok pasif untuk mengalami gangguan kesehatan akibat asap rokok yang dihirup mencapai 30% (Barber, 2008). Biaya global yang dikeluarkan untuk penanganan penyakit yang berhubungan dengan rokok diperkirakan sekitar 2,9 triliun rupiah per tahun. Biaya tersebut belum termasuk biaya kesehatan yang ditanggung oleh perokok pasif. Dengan besarnya biaya penanggulangan tersebut, penyakit yang disebabkan oleh rokok merupakan salah satu masalah terbesar di dunia kesehatan masyarakat saat ini (Britton, 2007). Namun kebiasaan yang telah mendunia ini tidak bisa langsung dihentikan begitu saja dalam kurun waktu yang singkat, mengingat keterkaitannya dengan kebebasan individual dan berbagai aspek lain.

Salah satu efek tidak langsung dari kebiasaan merokok adalah menyebabkan mortalitas dengan meningkatkan berbagai penyakit degeneratif pada beberapa sistem organ, yaitu sistem pernafasan, sistem kardiovaskular, sistem gastrointestinal, sistem muskuloskeletal, kulit, sistem syaraf, dan sistem imun (Burns, 2005; Tyndale dan Sellers, 2005; Hukkanen *et al.*, 2005; McPhee dan Pignone, 2007). Kerusakan pada berbagai sistem organ tersebut disebabkan oleh berbagai macam zat toksik dalam bentuk gas maupun zat kimia yang volatil, iritan dan radikal bebas yang ada dalam asap rokok.

Berbagai zat dalam asap rokok dapat mempercepat progresivitas penuaan intrinsik. Hal ini berlangsung melalui akumulasi kerusakan sel seiring berjalannya waktu dan menimbulkan berbagai penyakit atau gangguan terkait proses penuaan (*skin aging* dan degradasi kolagen), seperti penyakit jantung koroner, *stroke*, osteoporosis, kanker, penyakit paru obstruktif (Burns, 2005; Schroeder *et al.*, 2006; Benowitz dan Fu, 2007). Efek rokok pada berbagai sistem organ tersebut, dijumpai angka mortalitas terbesar adalah akibat penyakit pada sistem kardiovaskular, yaitu

sebesar 37%, kanker sebesar 28% dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) sebesar 26% (Burns, 2005; Barber *et al.*, 2008).

Asap rokok terdiri atas campuran substansi-substansi kimia dalam bentuk gas dan partikel-partikel terdispersi di dalamnya. Sampai saat ini, telah berhasil diisolasi beragam zat kimia yang jumlahnya mencapai 3000 senyawa dalam daun tembakaunya sendiri dan mencapai lebih dari 4000 senyawa pada asap rokok (Benowitz dan Fu, 2007). Sebagian besar bahan atau senyawa-senyawa tersebut bersifat toksik bagi berbagai macam sel dalam tubuh kita. Substansi toksik dalam bentuk gas, yaitu berupa karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN), dan oksida nitrogen. Sedangkan substansi toksik dalam bentuk zat kimia yang volatil seperti nitrosamin, formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok. Zat-zat ini dapat memberikan efek toksiknya dengan mekanisme spesifik dan pada sel-sel atau unit-unit makromolekuler sel tertentu terutama pada sistem pernapasan (Kuschner dan Blanc, 2007).

Paparan terhadap asap rokok memiliki relasi yang kuat dengan kerusakan DNA yang dipicu oleh cekaman oksidatif (*oxidative stress*) dan karsinogenesis (Patel, *et al.*, 2008). Merokok diketahui dapat meningkatkan level radikal bebas yang memicu kerusakan DNA dan berbagai basa teroksidasi (contohnya, 8-oxoguanosine). Beberapa studi mengindikasikan peranan utama merokok dalam pertumbuhan kanker pada manusia, seperti kanker paru-paru, mulut, faring, laring, esofagus, kandung kemih, lambung, pankreas, ginjal, uterus, serviks, dan leukimia myeloid (Lodovici & Bigagli, 2009). Diketahui pula bahwa radikal bebas yang dihasilkan selama proses autooksidasi polifenol dalam cairan saliva para perokok sangat krusial terhadap tahap inisiasi kanker mulut, faring, laring, dan esofagus. Lebih spesifik lagi, merokok juga dapat menyebabkan oksidasi glutathion (GSH, antioksidan yang melindungi DNA dari kerusakan akibat ROS), menurunkan level antioksidan dalam darah, dan meningkatkan pelepasan radikal superoksida (Ziech, *et al.*, 2011).

TINJAUAN PUSTAKA

Kecanduan Merokok

Ketika seseorang merokok, asap yang dihirup mengandung berbagai senyawa kimia, salah satunya adalah nikotin. Dalam bidang farmasi, pemberian nikotin sesuai kadar akan membantu menangani penyakit Parkinson serta Alzheimer (Perwitasari, 2008). Namun kandungan nikotin dalam rokok telah teruji berbahaya dan menimbulkan efek kecanduan, meskipun konsentrasi dalam rokok hanya sekitar 1-1,3 mg. Sudah lama diketahui bahwa nikotin beracun bagi

sel-sel saraf (Langley & Dickinson, 1889).

Nikotin yang terdapat dalam asap rokok dapat masuk ke paru-paru, kemudian masuk ke dalam aliran darah dan selanjutnya dibawa ke otak. Otak manusia memiliki reseptor penerima nikotin yang disebut *Nicotinic Cholinergic Receptors* (*nicotinic acetylcholine receptors* atau *nAChRs*). Bentuk reseptor penerima ini seperti struktur membran sel, yang akan membuka bila ada invasi dari molekul tertentu. Ikatan nikotin pada permukaan di antara dua subunit reseptor ini membuka jalur, yang memungkinkan masuknya ion sodium atau kalsium. Masuknya dua kation ini dalam sel langsung mengaktifkan tegangan saluran kalsium yang mengijinkan masuknya kalsium lebih banyak. Salah satu efek dari masuknya kalsium di dalam sel saraf adalah dilepasnya *neurotransmitter* (Benowitz, 2010).

Salah satu *neurotransmitter* yang dilepas adalah dopamin. Senyawa kimia ini bekerja menstimulasi perasaan bahagia pada seseorang dan efek yang lebih kuat sama seperti rangsangan memicu rasa lapar. Sebelum dopamin dikeluarkan, nikotin terlebih dahulu telah mengaktifasi glutamin, yakni *neurotransmitter* yang memfasilitasi pelepasan dopamin dan pelepasan asam γ -aminobutirik (GABA) yang menghambat aktivasi dari dopamin. Eksperimen yang pernah dilakukan pada seekor tikus menunjukkan pemberian nikotin akan memberi pengaruh terhadap pengeluaran dopamin di daerah-daerah tertentu otak, seperti area *mesolimbic* dan *cortex frontal* (Benowitz, 2010; Seth, 2001). Waktu yang dibutuhkan nikotin untuk mencapai otak sekitar sepuluh menit setelah seseorang merokok (NIH, 2011).

Kadar nikotin akan mulai menurun bila tidak ada asupan dari luar lagi selama kurang lebih tiga puluh hari. Saat nikotin masih berada dalam otak, peningkatan aktivitas pada *prefrontal cortex*, *thalamus*, dan sistem penglihatan terjadi. *Neurotransmitter* lain yang dapat meningkatkan kecanduan nikotin adalah *hypocretin*, produk dari *neuropeptida* dalam hipotalamus lateral yang meregulasi efek stimulasi dari nikotin dan menyebabkan permintaan nikotin secara berulang ke otak (Benowitz 2010).

pada seseorang yang baru pertama kali merokok, tubuh akan bereaksi menunjukkan gejala seperti batuk dan pusing, sebagai reaksi melawan zat asing, namun gejala ini sering diabaikan. Nikotin akan meningkatkan kadar dopamin dalam otak dan bila kadar nikotin menurun di otak para perokok, maka akan muncul perasaan gelisah dan stress (Benowitz 1996; Stolerman 1995). Untuk itulah kecenderungan seseorang untuk terus menikmati rokok sangat besar. Dengan paparan nikotin yang berulang pada seorang

perokok, kemampuan adaptasi otak terhadap nikotin mulai meningkat. Saat kemampuan adaptasi meningkat, jumlah unit-unit reseptor *nAChR* juga meningkat. Selanjutnya aktivasi VTA dan neuron-neuron di *nucleus accumbens* akan meningkat (Benowitz, 2010). Karena perasaan senang terjadi, manusia cenderung ingin mengulangi kejadian (merokok) itu terus menerus.

Efek kecanduan terhadap nikotin setara dengan kokain dan heroin, bahkan melebihi tingkat kecanduan alkohol. Jika seorang pecandu rokok memutuskan untuk berhenti, gejala yang muncul umumnya adalah pusing, gelisah, depresi, susah tidur, serta nafsu makan meningkat. Semua itu terjadi karena proses pembuangan racun (detoksifikasi) dari tubuh tengah berlangsung. Beberapa pecandu bertekad untuk menghentikan kebiasaan merokok mereka, namun hanya beberapa yang berhasil. Kehadiran rokok dengan harga yang relatif murah bukan satu-satunya faktor yang mempengaruhi seseorang untuk terus merokok. Faktor lingkungan dimana seorang hidup juga sangat berpengaruh (Benowitz, 2010).

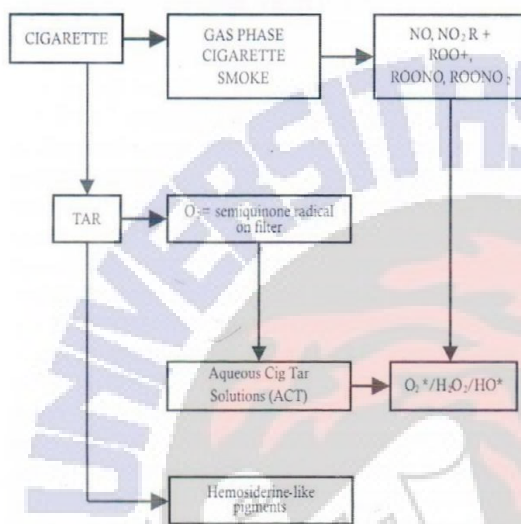
Asap rokok sebagai radikal bebas

Asap rokok merupakan radikal bebas. Radikal bebas adalah senyawa oksigen reaktif yang merupakan senyawa dengan elektron yang tidak berpasangan. Senyawa atau atom tersebut berusaha mencapai keadaan stabil dengan jalan menarik elektron lain sehingga terbentuk radikal baru. Reaksi radikal bebas ini berlangsung secara berantai (*cascade reaction*) (Jakus, 2002). Radikal bebas dapat berasal dari sumber endogenus yaitu pada reaksi reduksi oksidasi normal dalam mitokondria, peroksisom, detoksifikasi senyawa xenobiotik, metabolisme obat-obatan dan fagositasi. Sedangkan radikal bebas dari sumber eksogenus berasal dari asap rokok, radiasi, inflamasi, latihan olahraga berlebihan, dan karsinogen (Langseth, 1995).

Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogenus. Radikal bebas memiliki sifat reaktivitas tinggi, karena kecenderungan menarik elektron dan dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal oleh karena hilangnya atau bertambahnya satu elektron pada molekul lain. Radikal bebas akan merusak molekul yang elektronnya ditarik oleh radikal bebas tersebut sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel.

Satu batang rokok yang dibakar akan menghasilkan kira-kira 5000 mg gas (92%) dan bahan-bahan partikel padat (8%) yang berupa droplet aerosol cair dan partikel tar padat submikroskopik. Asap rokok mengandung ribuan komponen kimia, termasuk 1.015 spesies reaktif dalam fase gas, khususnya oksida nitrogen (NO). Oksidan yang dihasilkan tembakau menurunkan

jumlah antioksidan intraseluler yang terdapat di dalam sel paru-paru. Asap rokok mengandung molekul radikal bebas. Oksidan dalam asap rokok mempunyai jumlah yang cukup untuk memainkan peranan yang besar terjadinya kerusakan saluran napas. Oksidan asap tembakau menghabiskan antioksidan intraseluler dalam sel paru (*in vivo*) melalui mekanisme yang dikaitkan terhadap tekanan oksidan (Britton, 2007).



Gambar 1. Komponen asap rokok (Dikutip dari: Repine J. *et al.*, Am J. Respire Crit Care Med. 1997;156:341-57)

Molekul utama di dalam tubuh yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, lemak dan Protein (Suryohudro, 2000). Dengan bertambahnya usia maka akumulasi kerusakan sel akibat radikal bebas semakin mengambil peranan, sehingga mengganggu metabolisme sel, juga merangsang mutasi sel, yang berakibat pada kanker bahkan kematian (Goldman dan Klatz, 2007).

Radikal bebas dapat bersifat positif dan negatif. Bellevil *et al.* (1996) melaporkan efek positif keberadaan radikal bebas antara lain, senyawa oksigen reaktif berperan dalam proses bakterisidal dan bakteriolisis normal. Seperti diketahui, senyawa oksigen reaktif juga disintesis sel fagosit melalui jalur NADP oksidasi, seperti radikal O_2 dan H_2O_2 yang berperan sebagai pembunuh bakteri (bakterisidal). Oleh sebab itu seseorang yang kekurangan NADP oksidase akan mudah mengalami inflamasi berulang. Radikal O_2 memiliki sifat vasokonstriktor pada otot halus atau dalam fibroblas. Kemudian senyawa oksigen reaktif berperan dalam sintesis DNA karena aktivitas ribonukleotida reduktase (yang mengubah ribosa menjadi dioksiribosa) sangat bergantung pada senyawa

oksigen reaktif. Senyawa oksigen reaktif juga berperan dalam kapasitas spermatozoid sehingga keberadaannya sangat berfungsi dalam fertilisasi. Secara *in vitro* senyawa oksigen reaktif juga bersifat mitogenik pada berbagai sel. Tentunya radikal bebas menjadi berbahaya jika jumlahnya berlebihan dan lebih banyak dari antioksidan yang berada di dalam tubuh.

Sifat negatif radikal bebas adalah dapat menyebabkan stres oksidatif. Hal ini terjadi karena ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. Radikal bebas dalam jumlah berlebihan sementara jumlah antioksidan seluler lebih sedikit sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel (Costa *et al.*, 2005).

Bukti dan ragam bentuk kerusakan oksidatif DNA

Asap rokok di samping banyak sekali mengandung bahan-bahan yang bersifat toksik, terdapat juga zat-zat radikal bebas, di antaranya adalah peroksinitrit, hidrogen peroksida, dan superoksida. Oleh sebab itu, tubuh kita memiliki sistem pertahanan berupa enzim atau substrat yang berfungsi sebagai antioksidan, seperti superoksid dismutase, hidrogen peroksidase, *glutathione*, dan lain-lain (Murray, 2006). Keseimbangan antara produksi radikal bebas dan zat antioksidan dalam tubuh dapat bergeser ke arah meningkatnya konsentrasi radikal bebas jika kondisi tubuh kita terpapar oleh berbagai macam substansi dalam lingkungan yang mengandung banyak sekali radikal bebas, dalam hal ini asap rokok.

Peran radikal pada asap rokok dalam meningkatkan kerusakan sistem biologis adalah sama dengan peran radikal bebas yang dihasilkan dalam tubuh. Radikal bebas merupakan molekul yang mengandung elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Elektron tidak berpasangan ini membuatnya sangat reaktif. Oleh karena radikal bebas dapat menyerang molekul penting seperti DNA, protein dan lipid, dan oleh karena mereka juga cenderung dapat memperbanyak diri, mereka dapat menciptakan kerusakan yang signifikan. Radikal bebas dapat dibentuk dalam berbagai macam reaksi seperti misalnya fragmentasi, substitusi, oksidasi, addisi, dan reduksi.

Oleh karena sifat reaksinya yang acak (*random*), beberapa produk kimiawi radikal bebas benar-benar asing bagi sel untuk dapat diperbaiki atau digunakan kembali oleh sel melalui proses daur ulang. Contoh dari peristiwa ini adalah ketika 2 protein menjadi berikatan silang (*cross-link*), mereka dapat menjadi resisten oleh enzim proteolitik dan molekul seperti ini dapat terakumulasi secara progresif dalam sel seperti

pigmen penuaan yang dapat meningkat jumlahnya ketika sel dalam tubuh organisme mengalami penuaan. Pigmen penuaan ini jika terakumulasi sampai mencapai kadar yang signifikan akan dapat mengganggu fungsi sel secara umum.

Bukti oksidasi DNA lainnya antara lain kematian sel, mutasi DNA, kesalahan replikasi, dan ketidakstabilan genomik dapat terjadi jika kerusakan DNA oksidatif tidak diperbaiki sebelum replikasi DNA. Kerusakan DNA dapat menghasilkan satu atau untai ganda kerusakan, modifikasi dasar, modifikasi deoksiribosa, dan DNA *cross-linking*. (Marnett, 2000; JP Cooke, 2003; Klaunig dan Kamendulis, 2004; Valko et al., 2006).

Contoh lain kerusakan akibat stress oksidatif adalah oksidasi basa nitrogen guanosin menjadi 8-oxoguanosine, yang tidak lagi membentuk ikatan hidrogen dengan cytosine namun membentuk ikatan hidrogen dengan adenosine, dengan demikian terjadi mutasi dalam DNA. Sama halnya dengan produksi radikal bebas, mutasi DNA hampir terjadi sepanjang waktu, dan mengingat sebagian besar mutasi adalah merugikan sebab ia merusak fungsi gen, akumulasi kerusakan akibat oksidasi seperti ini akan mengarah pada menurunnya fungsi seluler atau bahkan munculnya sel kanker (Hyde, 2009).

Radikal bebas juga dapat mengoksidasi berbagai macam protein dalam sel dan mengganggu fungsinya, misalnya ia dapat mengoksidasi apolipoprotein dalam LDL sehingga LDL yang tertimbun dalam dinding sel akan memulai rantai proses pembentukan plak atheroma. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa asap rokok mempercepat proses *atherosclerosis* yang umumnya terjadi sepanjang proses penuaan. Selain radikal bebas, metabolit nikotin dapat membentuk ikatan pada basa nitrogen DNA dan menyebabkan mutasi (Hyde, 2009). Kondisi ini memperburuk proses mutasi akibat oksidasi yang sudah terjadi.

Mekanisme Kerusakan Oksidatif

Kerusakan DNA merupakan konsekuensi tak terelakkan dari metabolisme seluler, dengan kecenderungan untuk meningkat. Metabolisme sel normal sebagai sumber endogen spesies oksigen reaktif dan inilah (non patogen) proses seluler yang menjelaskan latar belakang tingkat kerusakan DNA oksidatif terdeteksi dalam jaringan normal. Seluruh kelompok transpor elektron memiliki potensi "kebocoran" elektron ke oksigen sehingga terbentuk superoksida. Kerusakan oksidatif basa DNA terjadi karena reaksinya dengan spesies oksigen reaktif.

Spesies oksigen reaktif juga dapat dihasilkan oleh radiasi pengion atau ultraviolet. Bahan kimia eksogen

tertentu dalam siklus redoks mengikuti metabolisme oleh sel, dengan produksi berikutnya elektron, yang dapat ditransfer ke molekul oksigen menghasilkan superoksida. Terlepas dari peristiwa tersebut, spesies oksigen reaktif dapat berinteraksi dengan biomolekul seluler, seperti DNA, yang mengarah ke modifikasi dan konsekuensi yang berpotensi serius bagi sel (Christopher, 2002). Radikal oksigen dapat menyerang DNA jika terbentuk di sekitar DNA seperti pada radiasi biologis.

PEMBAHASAN

Merokok, Oksidasi DNA, dan Kanker

Banyak faktor penyebab terjadinya kanker, baik internal maupun eksternal. Faktor internal terutama keberadaan gen-gen yang berperan pada siklus sel telah menjadi pusat perhatian dalam hubungannya dengan proses terjadinya pertumbuhan tumor. Dalam hubungannya dengan pertumbuhan tumor, terdapat dua golongan gen: Pertama adalah kelompok pemicu terjadinya tumor yang lazim disebut tumor *oncogenes*, seperti: gen c-myc dan gen ras; Kedua adalah kelompok penekan terjadinya tumor yang lazim disebut *tumor suppressor gene*, seperti: gen p53 dan gen Rb. Hingga saat ini banyak peneliti sementara menyimpulkan bahwa penyebab terjadinya kanker (50%) adalah adanya mutasi pada gen-gen tersebut (Putsztai et al., 1996; Cotrans et al., 1997).

Kandungan kimia berbahaya pada rokok menyebabkan terjadinya mutasi gen berkali-kali. Kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik dan berakibat penyakit kanker. Efek negatif merokok yang paling sering dijumpai adalah kanker. Merokok menyebabkan kanker paru-paru, kanker esofagus, kanker laring, dan kanker pankreas. Menurut data dari negara Amerika, merokok merupakan faktor utama (90% pada pria dan 79% pada wanita) penyebab kanker paru pada tahun 1989. Menurut penelitian Garfinkel dan Bofetta (1990), kegiatan merokok jelas meningkatkan resiko kanker pada ginjal, hati, anus, penis, dan juga leukemia akut.

Kandungan senyawa kimia dalam asap rokok akan mengakibatkan mutasi pada *deoxyribonucleic acid* (DNA). pada tahun 1982, Gairola telah melakukan suatu penelitian eksperimental dan membuktikan transformasi malignansi pada sel yang disebabkan induksi oleh asap rokok. pada tahun yang sama, Departemen Kesehatan Amerika juga melaporkan pernyataan yang sama. Penelitian selanjutnya oleh Hoffmann dan Hecht (1990) membuktikan bahwa inhalasi asap rokok dalam waktu yang panjang akan menginduksi pertumbuhan tumor.

Selain dari kanker, penyakit sistemik yang bersifat non-kanker terutama penyakit paru obstruktif kronis dan penyakit kardiovaskular terasosiasi dengan kebiasaan merokok. Asap rokok menginduksi sel inflamatori untuk melepaskan enzim elastase yang akan memecah elastin pada dinding alveoli. Oksidan dalam asap rokok akan menginaktivasi enzim alfa-antitripsin yang berperan untuk menghambat kerja enzim elastase. Hal ini menyebabkan kerusakan pada dinding alveoli yang bersifat kronik. Hubungan antara kebiasaan merokok dengan peningkatan resiko terhadap penyakit kardiovaskular aterosklerosis jelas terbukti dengan penelitian-penelitian. Studi yang dilakukan atas hubungan ini menyatakan bahwa merokok akan menyebabkan disfungsi pada vaskular endotelial, gangguan pada hemostatik dan koagulasi, serta abnormalitas pada sel-sel lipid.

Merokok juga menyebabkan masalah seksual dan reproduksi terutama pada wanita. Chow *et al.* (1996) menyatakan bahwa mekanisme yang mungkin terjadi meliputi efek toksisitas langsung pada sel ovum, gangguan pada motilitas saluran reproduksi, dan gangguan pada imunitas sehingga mengakibatkan infeksi pada tuba fallopi. Pada wanita hamil, merokok dapat menyebabkan terjadi komplikasi pada bayi lahir, di antaranya retardasi pada bayi, berat lahir rendah, aborsi secara spontan, serta risiko fatal pada janin. Terbukti bahwa karbon monoksida dalam asap rokok mampu menembus plasenta lalu mengikat hemoglobin janin. Pengikatan karbon monoksida pada hemoglobin mengakibatkan terbentuknya karboksi hemoglobin. Hal ini menyebabkan molekul oksigen tidak dapat mengikat pada hemoglobin dan mengakibatkan kekurangan oksigen pada janin.

Keberadaan 8-oksoguanosin sebagai indikator kerusakan oksidatif pada DNA

Senyawa 8-oksoguanosin merupakan salah satu biomarker kerusakan oksidatif DNA (DNA adduct). Asami *et al.* (1997) menggunakan 8-oksoguanosin sebagai biomarker terhadap paparan rokok pada kasus kanker, perokok sehat dan non perokok. Ditemukan bahwa kadar 8-oksoguanosin dalam paru-paru perokok lebih tinggi daripada non perokok. Kasai dan Nishimura pertama kali mempublikasikan pembentukan senyawa 8-oksoguanosin sebagai bentuk utama kerusakan oksidatif DNA pada tahun 1984. Senyawa mutagen sulit untuk diisolasi karena aktivitas mutagenik tidak terlalu tinggi dan senyawa mutagen tidak cukup stabil, sehingga dikembangkan suatu metode untuk menangkap senyawa mutagen yang reaktif dalam bentuk derivat guanin karena banyak senyawa mutagen

dan karsinogen bereaksi dengan basa dari asam nukleat, terutama dengan guanin.

Kadar 8-oksoguanosin dalam urin telah digunakan untuk menilai tingkat kerusakan oksidatif DNA pada keseluruhan tubuh dan dianggap sebagai cara terbaik untuk melihat tingkat kerusakan oksidatif pada DNA ini (Halliwell dan Whiteman, 2004). Sejauh ini ada 24 modifikasi basa terkait dengan serangan ROS (*Reactive Oxygen Species*) telah teridentifikasi. Di antara basa-basa termodifikasi ini, 8-oksoguanosin adalah adduct yang paling dominan. 8-oksoguanosin terbentuk melalui oksidasi basa guanin pada posisi C-8. DNA adduct ini terdeteksi dalam berbagai jaringan dan urin, serta merupakan biomarker yang paling banyak digunakan untuk kerusakan oksidatif DNA, baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Interaksi antara radikal hidroksil dengan basa pada untai DNA, seperti guanin, menyebabkan pembentukan C8-hidroksiguanin. Pada awalnya reaksi radikal hidroksil memicu pembentukan adduct radikal, kemudian oleh pengurangan satu elektron, terbentuklah 8-oksoguanosin.

Kenaikan kadar 8-oksoguanosin ditemukan dalam jaringan manusia, termasuk paru-paru dan leukosit perifer pada perokok. Peningkatan kadar 8-oksoguanosin juga ditemukan pada perokok pasif yang terpapar asap rokok di tempat kerja (Valavanidis, 2009). Konsep kenaikan kadar 8-oksoguanosin adduct dalam DNA mempunyai peranan penting dalam karsinogenesis dan pemicu sel tumor (Mussarat, *et al.*, 1996). Konsep kenaikan kadar 8-oksoguanosin ini digunakan oleh banyak peneliti, contohnya Matsui *et al.* (2000) yang menggunakan konsep ini untuk meneliti kadar 8-oksoguanosin pada jaringan kanker payudara dan juga Malins, *et al.* (1993) serta Mussarat *et al.* (1996) menggunakan konsep yang sama walau berbeda dalam metode penelitiannya. Ada beberapa indikator lainnya untuk mengetahui terjadinya stres oksidatif, misalnya *Malondialdehyde* (MDA) yang merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas. *Malondialdehyde* (MDA) dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas (Asni *et al.*, 2009).

KESIMPULAN

Kandungan nikotin dalam rokok terbukti mengakibatkan efek kecanduan pada para perokok. Nikotin memicu pelepasan *neurotransmitter*, salah satunya adalah dopamin yang memiliki efek menimbulkan rasa tenang dan bahagia bagi perokok. Nikotin yang memiliki efek meningkatkan kadar dopamin dalam otak, akan memicu perasaan gelisah dan stress bila kadar nikotin dalam otak menurun. Paparan nikotin yang berulang pada perokok akan meningkatkan kemampuan adaptasi otak terhadap nikotin. Kebiasaan merokok dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA. Paparan asap rokok menimbulkan mutasi gen berkali-kali. Selanjutnya kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik dan meningkatkan resiko kanker. Kerusakan oksidatif DNA dapat diidentifikasi dengan mengukur kadar 8-oksoguanosin yang merupakan biomarker kerusakan oksidatif. Beberapa penelitian telah mengungkapkan hubungan antara kadar 8-oksoguanosin dengan kerusakan oksidatif DNA, pada perokok aktif maupun pasif, ditemukan adanya peningkatan kadar 8-oksoguanosin, terutama pada jaringan paru-paru dan leukosit periperal. Konsep kenaikan 8-oksoguanosin dalam DNA memegang peranan penting dalam karsinogenesis dan pemicu sel tumor.

DAFTAR PUSTAKA

- Akehurst, B. C. 1970. *Tobacco*. London: Longman press.
- Anonim1. 2004. Penggunaan Tembakau dan Efeknya terhadap Kesehatan. <http://www.litbang.depkes.go.id>. Diakses pada 7 April 2013.
- Anonim2. 2007. Ekonomi Tembakau Indonesia. <http://www.worldlungfoundation.org>. Diakses pada 7 April 2013.
- Asni, E., et al., 2009. Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan Terhadap Kadar Malondialdehid, Glutation Tereduksi, dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 59(12): 595-600.
- Barber, S., Adioetomo, S.M., Ahsan, A., & Setyonaluri, D. 2008. *Tembakau di Indonesia*. Laporan Penelitian. Lembaga Demografi Fakultas Ekonomi Universitas Indonesia. Jakarta.
- Belleve et al., 1996. *Zat Gizi Antioksidan Penangkal Senyawa Radikal Pangan dalam Sistem Biologis*. Dalam Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan : Reaksi Biomolekuler, Dampak Terhadap Kesehatan dan Penangkalan. CFNS-IPB dan kedutaan Besar Prancis-Jakarta.
- Benowitz, N. L. 1988. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *The New England Journal of Medicine*, 319:1318-1330.
- Benowitz, N.L. & Fu, H. 2007. Smoking & Occupational Health. In J. Ladou (Eds), *Occupational & Environmental Medicine*, 4th Edition, (p. 710-718).
- Benowitz, N. L. 2010. Nicotine Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 362 (24).
- Bozarth, Pudiak, C.M. dan Kuo Lee, R. 1997. Self-limiting action of nicotine on brain reward mechanisms. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23: (1843).
- Britton, J., and Edwards. F. 2007. Tobacco Smoking, harm reduction, and nicotine product regulation. *Lancet* 317 (9610) :441-445.
- Burns, D.M. 2005. Nicotine Addiction. In D.L. Kasper, E. Braunwalds, A.S. Fauci, S.L.Hauser, D.L.Longo, & J.L. Jameson (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, (p.2573-2577). New York: McGraw-Hill.
- Caron, L., Karkazis, K., Raffin A. T., Swan. G., and Koenig, B. A., 2005. Nicotine addiction through a neurogenomic prism: Ethics, public health, and smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 7 (2) : 181-197.
- Chow et al., 1996. Oxidative DNA Damage Induced by Superoxide. *Biochem. J.* 287: 902-906.
- Christopher M. Somers, Carole L. Yauk, Paul A. White, Craig L. J. Parfett, and James S. Quinn. 2002. Air Pollution Induces Heritable DNA Mutations. *PNAS* Vol. 99 No. 25 pp. 15904-15907.
- Cooke, J. P. 2003. Nicotine addiction through a neurogenomic prism: Ethics, public health, and smoking. *Nicotine Tob Res.* Vol. 7, No. 2.
- Cotrans et al., 1997. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 31, No. 3.
- Costa et al., 2005. Molecular evidence for an activator-inhibitor mechanism in development of embryonic feather branching. *Proc. Natl. Acad. Science* 102: 11734-11739.
- Cremllyn R. 1978. *Pesticides: Preparation and Mode Of Action*. New York: John Wiley & Sons press.
- Dizdaroglu, M. and Jaruga, P. 1996. Repair of Products of Oxidative DNA Base Damage in Human Cells. *Nucleic Acids Res.* 24: 1384-1394.
- Esch, T., and Stefano, G. B., 2004. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuroendocrinology Letters*, 4 (25).
- Forrest et al., 1994. *Biomedical EPR – Part A: Free Radicals, Metals, Medicine and Physiology*. USA: University of Denver press.
- Garfinkel, R dan Boffeta. 1990. Chronopharmacokinetics of nicotine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 60, No. 4.
- Gairola et al., 1982. Oxidative DNA Damage Induced by Simultaneous Generation. *Biochem. J.* 285:607-611.
- Goldman, R dan Klatz, R. 2007. *The New Anti-Aging Revolution*. Malaysia: Printmate Sdn. Bhd. p. 19-25.
- Gupta, C. 2001. The public Health Impact Tobacco.

- Current Science*: 81(5).
- Halliwell, B. and Whiteman, M. 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture. *British Journal of Pharmacology*, 142: 231-255.
- Hoffmann, E., Zia, M., Bodin, L., Zeman, M., Sellers, E.M. & Tyndale, R.F. 2000. Duplications and Defects in The CYP2A6 Gene: Identification, Genotyping, and In Vivo Effects on Smoking. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 58, No. 4.
- Hukkanen, J., Jacob III, P. & Benowitz, N.L. 2005. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 57, No. 1.
- Hyde, D. 2009. *Introduction to Genetics Principles*. Boston: McGraw-Hill. p. 764-767.
- Jakus. 2002. Opposite regulation of uncoupling protein 1 and uncoupling protein 3 in vivo in brown adipose tissue of cold exposed rats. Department of biochemistry, faculty of medicine, university of Pecs, Sziget ut 12, Pecs, Hungary. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12104519), 519(1-3):210-4.
- Kalat, J. W. 1984. *Biological Psychology* 2nd edition. California: Wadsworth Publishing Company.
- Kasai, H. 1997. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research*, 387: 147-163.
- Klauning and Kamendulis. 2004. Assays of Oxidation DNA Damage Biomarkers. *Meth. Enzymol.* 243, 15-27.
- Kuschner, W.G. & Blanc, P.D. 2007. Gases & Other Airborne Toxicants. In J. Ladou (Eds), *Occupational & Environmental Medicine*, 4th Edition, (p. 515-531). New York: McGraw-Hill.
- Lader, D. 2007. *Smoking-related Behaviour and Attitudes*. Omnibus Survey Report, 36.
- Langseth, L. 1995. *Oxidants, Antioxidants and Disease Prevention*. Belgium: ILSI Europe.
- Lodovici, M., E. Bigagli. 2009. Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *International Journal of Environment Research and Public Health*, 6: 874-888.
- Marnett *et al.*, 2000. Effects of Prototypical Microsomal Enzyme Inducers on Cytochrome P 450 Expression in Cultured Human Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 31, No.4.
- Marcus S. Cooke, Mark D. Evans, Miral Dizdaroglu, and Joseph Lunec. 2003. Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation, and Disease. *The FASEB J*. 17: 0892-6638/03/0017-1195.
- McPhee, S.J & Pignone, M. 2007. Disease Prevention and Health Promotion. In S.J. McPhee, M.A. Papadakis, & L.M. Tierney Jr (Eds), *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 47th Edition, (p. 1-16). New York: McGraw-Hill.
- Mussarat, J. *et al.*, 1996. Prognostic and Aetiological Relevance of 8-hydroxyguanosine in Human Breast Carcinogenesis. *Eur. J. Cancer*, 32: 1209-1214.
- Murray, R.K. 2006. Metabolism of Xenobiotics. In R.K. Murray, D.K. Granner, & V.W. Rodwell (Eds), *Harper's Illustrated Biochemistry*, 27th Edition, (p. 633-640). New York: McGraw-Hill.
- National Institute on Drug Abuse. 2009. Tobacco Addiction. www.nida.nih.gov/pdf/tobaccoRRS_v16.pdf. Diakses pada 7 April 2013.
- National Institute Of Health. 2011. DNA Damage. <http://www.science-education.nih.gov>. Diakses pada 7 April 2013.
- O'Connell, J. 2009. *The Adolescent Brain and Substance Use*. State Superintendent of Public Instruction California Department of Education. California.
- Patel, B.P., U.M. Rawal *et al.*, 2008. Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer. *Am.J. Clin. Oncol*, 31: 454-459.
- Perwitasari, M. L. dan Martosupono, M. 2008. Potensi Tembakau Sumber Pangan, Farmasi dan Energi. *Jurnal Eksplanasi*, 3 (5) : 9-48.
- Pratap *et al.*, 2004. Genes and Proteins involved in the regulation of osteogenesis. *Cancer Res*. 63: 5357-62.
- Pusztai, L., C.E. Lewis, and E. Yap. 1996. *Cell Proliferation in Cancer Regulation Mechanisms of Neoplastic Cell Growth*. Oxford: Oxford University Press.
- Schroeder, P., Schieke, F.M. & Morita, A. 2006. Premature Skin Aging by Infra Red Radiation, Tobacco Smoke and Ozone. In B.A. Gilchrest & J. Krutmann (Eds), *Skin Aging*, 1st Edition, (p. 47-48). Berlin: Springer.
- Swasembada. 2000. *Suplemen Rokok: Era Baru Industri Rokok Indonesia*. Edisi No.08/XVI/19 April – 3 Mei 2000.
- Suryohudoyo, P. 2000. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta : CV. Infomedika. p. 31-46
- Tyndale, R.F. & Sellers, E. 2005. Variable CYP2A6-Mediated Nicotine Metabolism Alters Smoking Behavior and Risk. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 29, No. 4.
- Valavanidis, T. 2009. 8-OHdG: A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health. Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*.
- Valko *et al.*, 2006. Genes and Population. In I.D. Young (Eds), *Medical Genetics*, 1st Edition, (p. 136-151). New York: Oxford University Press, Inc.
- Ziech, D., R. Franco *et al.*, 2011. Reactive Oxygen Species (ROS) – Induced Genetic and Epigenetic Alterations in Human Carcinogenesis. *Mutation Research*, 711: 167-173.

Pemberdayaan Masyarakat dalam Upaya Meningkatkan Keluarga Sadar Gizi

PUBLISHED BY: PT. PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KEMENTERIAN KESEHATAN RI
PO BOX 1202/JKS 12012

TERBIT MINGGU PERTAMA TIAP BULAN

ISSN 0126-0901

MEDIKA

JURNAL KEDOKTERAN INDONESIA

Akreditasi IDI: SK PB IDI No: 1794/PB/A.4/05/2015

KERJASAMA
P2KB PB-IDI
DENGAN MEDIKA
"UJI MANDIRI"
2 SKP/EDISI



Para petugas kesehatan Puskesmas Posi-Posi Rao, Kabupaten Pulau Morotai, Maluku Utara sedang bersiap melakukan posyandu.

ARTIKEL KONSEP

Manajemen Diagnostik dan Tata Laksana Perdarahan Gastrointestinal Atas

FOKUS

Mempertajam Pendekatan Klinis Dalam Diagnosis Dini Lupus Eritematosus Sistemik

STUDI KASUS

Netropati Diabetik: Diagnosis, Pengelolaan, dan Kontrol Glukosa Darah

www.jurnalmedika.com

No.01, TAHUN KE XLII, JANUARI 2016



GLIMEPIRIDE

Tablet 1 mg, 2 mg, 3 mg dan 4 mg

Sulfonilurea Terbaru
Tepat Mengontrol Kadar Gula Darah

kimia farma



GBkf
Hamil dan BersukSES

DAFTAR ISI

TERBIT MINGGU PERTAMA TIAP BULAN

MEDIKA

JURNAL KEDOKTERAN INDONESIA

DARI REDAKSI — 3

EDITORIAL — 7

SARIPATI — 8

ARTIKEL PENELITIAN

- Pemberdayaan Masyarakat dalam Upaya Meningkatkan Keluarga Sadar Gizi di Sulawesi Barat dan Nusa Tenggara Timur (SUCI WULANSARI, SETIA PRANATA) —10
- Descriptive Research Report Trans Thoracal Echocardiography Imaging on Acute Myocardial Infarction in January—June 2015 at St. Elisabeth Hospital (FISKA TRIA GUSANA) —18

ARTIKEL KONSEP

- Manajemen Diagnostik dan Tata Laksana Perdarahan Gastrointestinal Atas (IWAN LIMANJAYA) —22
- Pertelingkahan: "Apakah β -Karoten Memicu Kanker Paru bagi Perokok? (FITRIA, R.I.N.K. RETNO TRIANDHINI, JUBHAR C. MANGIMBULUDE, FERRY F. KARWUR) —33

FOKUS

- Mempertajam Pendekatan Klinis Dalam Diagnosis Dini Lupus Eritematosus Sistemik (NALDO SOFIAN) —36
- Bagaimana Pharmacovigilance diterapkan untuk Obat Herbal? (RIZALDY PINZON) —41

SUPLEMEN MEDIKA — I

KEGIATAN — II

BAHASAN UTAMA

- Indonesia Membutuhkan Peningkatan Perbaikan Gizi —VI

BAHASAN KHUSUS

- Peduli OYPMK Berarti Mencegah Penularan Kusta. —X

PENYEGAR KOMPETENSI

- Roda Putar Permasalahan Gizi di Indonesia (MP) —44

STUDI KASUS

- Nefropati Diabetik: Diagnosis, Pengelolaan, dan Kontrol Glukosa Darah (LAURENTIUS ASWIN PRAMONO) —46

INDEKS PENULIS MEDIKA 2015 — 58

KOLOM

- Dr. Pribakti B., Sp. OG(K) — 62

Tema cover: Potret Puskesmas Indonesia Kini - Mari Torang Pigi Ba Posyandu
Dok. Foto: Ruth Grace Aurora

INDEKS PROMOSI

PT. KIMIA FARMA
- Glimepiride

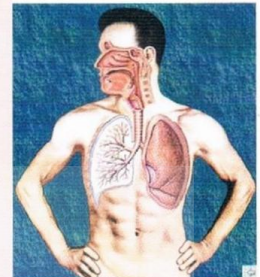
PT. MILAGROS INDONESIA MEGAH
- milagros®

PT. NOVO NORDISK INDONESIA
- Novomix®

KPPIKG 2016
17th SCIENTIFIC MEETING &
REFRESHER COURSE IN
DENTISTRY



Pertelingkahan: Apakah β -Karoten Memicu Kanker Paru bagi Perokok?



kankerparu-paru.com

Setting Pertelingkahan

β -Karoten telah lama diketahui merupakan antioksidan. Oleh karena sifatnya itu, banyak perusahaan multivitamin yang menggunakan hasil penelitian ini untuk promosi produknya. Eksistensi β -karoten dimulai antara tahun 1970 hingga 1980-an. β -Karoten menarik perhatian para peneliti karena kapasitas antioksidannya yang kuat sehingga dapat melindungi dari efek membahayakan seperti radikal bebas. Bukti-bukti ilmiah terus bermunculan mengenai potensi β -karoten, salah satunya adalah eksperimen pada mencit yang mengindikasikan bahwa β -karoten memiliki aktivitas antikanker. Bahkan, pada 1973 dan 1977, penelitian yang dilakukan oleh Dorogokupla dan Epstein menunjukkan bahwa paparan pemicu tumor seperti *dimethylbenzanthracene* dan sinar ultraviolet terhadap mencit yang kemudian diinjeksi larutan β -karoten menampakkan efek perlindungan dan/atau menurunkan risiko pertumbuhan tumor. Penelitian *in vivo* maupun *in vitro* terus dilakukan karena perspektif aktivitas vitamin A yang dimiliki β -karoten dan kemampuan pigmen-pigmen karotenoid dalam menangkap ROS (*reactive oxygen species*) dan radikal bebas lain.

Hipotesis dan hasil penelitian tentang kemampuan β -karoten menggugah para peneliti untuk lebih dalam lagi meneliti tentang potensi yang dimiliki. Pada 1981, Peto *et al.*, berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya mengemukakan hipotesis bahwa risiko kanker pada manusia berkorelasi negatif dengan kadar retinol darah dan β -karoten yang dikonsumsi. Ia pun mengajukan hipotesis bahwa β -karoten yang dikonsumsi adalah faktor penting bagi naiknya kadar kedua senyawa ini di dalam darah, dan lalu tentu

berimbas pada kemampuan mereka mencegah kejadian kanker, seperti kata-kata dalam hipotesis mereka "*could be tested by controlled trials*". Peto dan kawan-kawan bahkan berpendapat lebih lanjut bahwa sifat melindungi β -karoten dari kejadian kanker terjelaskan melalui sejumlah mekanisme, satu di antaranya adalah fungsi β -karoten yang tidak melibatkan peranan langsung senyawa ini sebagai provitamin A.

Hipotesis Peto *et al.*, itulah yang memicu munculnya percobaan skala besar untuk menguji efektifitas β -karoten dalam mencegah kanker. Dua di antaranya adalah kelompok studi ATBC (*Alpha Tocopherol Beta Carotene*) yang berbasis di Finlandia dan CARET (*Carotene and Retinol Efficacy Trial*) di Seattle. Mereka melakukan riset berskala besar (populasi) yang masif dan serius mengenai pengaruh konsumsi β -karoten memproteksi kanker paru pada perokok dan pekerja yang terpapar asbestos. Kelompok studi ATBC ingin menguji hipotesis konsumsi β -karoten yang tinggi dapat mencegah kanker paru dan kanker lainnya karena kemampuan antioksidan dan antikanker yang dimiliki, dan kelompok CARET ingin menguji dugaan keefektifan β -karoten dan vitamin A sebagai pencegah kanker paru dan penyakit kardiovaskuler.

Studi yang dilakukan oleh kelompok ATBC melibatkan perokok dengan penggunaan suplemen β -karoten dan α -tokoferol, sedangkan kelompok CARET melibatkan perokok dan pekerja yang terpapar asbestos dengan penggunaan β -karoten dan vitamin A. Lebih jelasnya, studi ATBC dilakukan dari tahun 1985 hingga 1993 di Barat Daya Finlandia. Studi ATBC melibatkan 29.133 pria berusia 50–69 tahun yang merokok 5 batang atau lebih rokok per hari dan bergabung dalam

**FITRIA¹, R.I.N.K. RETNO
TRIANDHINI², JUBHAR C.
MANGIMBULUDE¹,
FERRY F. KARWUR^{1,2}**

¹Magister Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana

studi ini selama 5 sampai 8 tahun sebagai partisipan. Hasilnya, sangat mengejutkan! Setelah enam tahun penelitian (*trial period*) berjalan, kelompok ATBC menemukan bahwa perokok yang mengonsumsi suplemen β -karoten memiliki peluang 17,8 persen lebih tinggi terkena kanker paru-paru dan angka kematiannya rata-rata 8 persen lebih tinggi dari kelompok lain. Suplai α -tokoferol tidak memiliki efek apa pun terhadap risiko kanker paru-paru, namun memiliki efek menurunkan risiko kanker prostat hingga 34 persen. β -tokoferol juga tidak memiliki efek pada kanker prostat stadium lanjut.

Kemudian kelompok studi CARET melakukan penelitian di Seattle tahun 1985 hingga 1997 melibatkan total 18.314 orang. Partisipan yang terlibat dalam studi ini ialah



pria yang bekerja dengan paparan asbestos berusia 45 hingga 74 tahun dengan lama paparan asbestos selama 15 tahun, kemudian wanita dan pria perokok berusia 50 hingga 69 tahun yang mengonsumsi 20 *pack* rokok per tahun dan merokok selama 15 tahun, serta yang telah berhenti merokok maksimal 6 tahun. Lagi-lagi, hasil kelompok studi CARET ini juga mencengangkan karena pemberian kombinasi β -karoten dan Vitamin A sama sekali tidak memiliki efek positif, malah sebaliknya memiliki efek meningkatkan insiden kanker paru dan penyakit kardiovaskuler. Temuan kelompok studi CARET menunjukkan efek yang sama seperti yang ditemukan kelompok studi ATBC.

Pertelingkahan Para Kubu

Selain kelompok ATBC dan CARET, masih banyak lagi peneliti yang melakukan studi komprehensif terhadap nutrisi antioksidan,

terutama β -karoten. *The Nutritional Intervention Trials di Linxian*, Cina, melakukan penelitian yang melibatkan populasi masyarakat Cina sejumlah 29.584 orang dengan konsumsi per harinya 15 mg β -karoten, 30 mg vitamin E, dan 50 μ g selenium. Studi ini bertujuan untuk menekan insiden kanker lambung dan kanker tenggorokan serta tingginya tingkat kekurangan nutrisi di areal Linxian. Studi dilakukan selama lebih dari lima tahun. Hasilnya, kombinasi suplemen mikronutrien tersebut mengurangi tingkat kematian hingga 9 persen dan menurunkan risiko kanker 13 persen. Hasil penelitian di Linxian ini sejalan dengan studi yang membuktikan bahwa nutrisi antioksidan memiliki efek melindungi, khususnya β -karoten. Namun, perlu diketahui bahwa partisipan dalam studi di Linxian ini mayoritas bukan perokok.

Kemudian kelompok studi *Physicians Health Study* (PHS) yang memulai studinya dari tahun 1982 melibatkan 22.071 pria Amerika (kebanyakan bukan perokok), berusia antara 40 hingga 84 tahun, dengan perlakuan 50 mg β -karoten per hari dan plasebo. Hasil penelitian kelompok ini menunjukkan penurunan risiko kasus kanker yang tidak signifikan, bahkan pada 11 persen partisipan perokok dalam kelompok perlakuan β -karoten tidak memiliki efek apa pun, baik menguntungkan atau merugikan. Dalam kelompok *Women's Health Study* (WHS) pun demikian, tidak terdapat efek apa pun pada 39.876 partisipan wanita berusia lebih dari 45 tahun yang mengonsumsi vitamin E (600 IU) dan β -karoten (50 mg) per hari selama masa *treatment* 2,1 tahun dan masa *follow-up* 4,1 tahun.

Dari sekian penelitian yang dilakukan (skala populasi seperti ATBC, CARET, PHS, WHS, Linxian), temuan tim ATBC dan CARET tentu sangat mengguncangkan pemahaman banyak peneliti. Beberapa kelompok ilmuwan pun bereaksi. Salah satu reaksi awal adalah oleh Tawee Tanvetyanon dan Gerold Bepler (2008). Mereka melakukan penelitian evaluatif terhadap beberapa merek multivitamin yang mengandung β -karoten (24 merek dari toko multivitamin *online*). Latar belakang penelitian yang dilakukan Tanvetyanon dan Bepler ini karena iklan promosi merek-merek multivitamin serta kadar β -karoten yang tinggi. Iklan merek multivitamin ini mengatakan semakin tinggi kandungan β -karoten maka

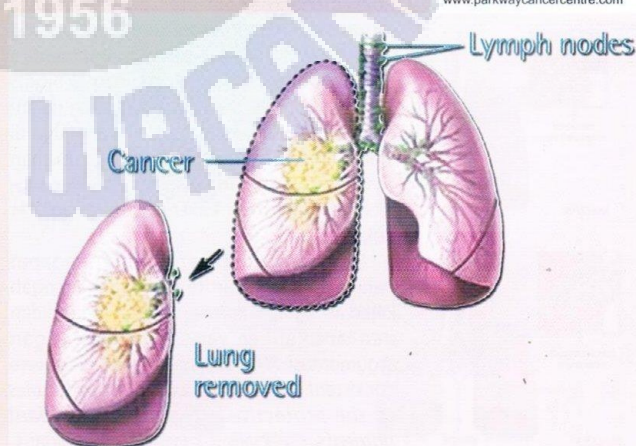
semakin baik pula bagi kesehatan. Multivitamin-multivitamin yang diteliti Tanvetyanon dan Bepler mengandung β -karoten sebesar 70% dengan dosis rerata sebesar 3 mg (range 0–17,2 mg). Mereka juga melakukan review sistematis terhadap studi empat kelompok besar, yaitu ATBC, CARET, PHS, dan WHS. Hasil meta-analisis dan review sistematis, Tanvetyanon dan Bepler menarik kesimpulan bahwa suplemen β -karoten berkadar tinggi meningkatkan risiko kanker paru pada perokok berat. Mereka lalu mengajukan perlunya evaluasi terhadap multivitamin-multivitamin bermerek nasional di Amerika. Pengajuan evaluasi ini cukup beralasan, karena β -karoten sering dipromosikan dan direkomendasikan untuk kesehatan publik.

Kemudian mengapa hasil studi tiga kelompok besar seperti ATBC, CARET, dan PHS berbeda? Anna Duffield dan Colin Begg (2004) dari *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* di New York pun membahas temuan terbaru dan hubungannya dengan uji coba pencegahan kanker menggunakan β -karoten. Kemudian, mereka menulis, “Temuan ini menunjukkan bahwa efek samping dari dosis tinggi β -karoten pada kejadian kanker paru-paru dan kematian secara keseluruhan mungkin terkait dengan dosis farmakologis dari β -karoten yang digunakan dan dihasilkan konsentrasi serum β -karoten di atas kebutuhan fisiologis (*supraphysiologic concentration*). Duffield dan Begg juga mengemukakan bahwa PHS berbeda dengan ATBC dan CARET dalam dua hal penting. *Pertama*, PHS tidak berfokus pada perokok, walaupun partisipannya 11 persen perokok dan 39 persen mantan perokok sedangkan ATBC berfokus pada perokok dan CARET pada perokok dan pekerja yang terpapar asbestos. *Kedua*, PHS mendesain perlakuan konsumsi 50 mg β -karoten per hari dengan hasil rerata level β -karoten dalam darah sekitar 1,2 g/ml. Sedangkan pada ATBC dan CARET, mengonsumsi 20 mg dan 30 mg β -karoten per hari dan dengan masing-masing rerata level β -karoten dalam darah 3 g/ml dan 2,1 g/ml. Dapat dilihat bahwa hasil rerata level β -karoten dalam darah peserta ATBC dan CARET lebih tinggi dua hingga tiga kali lipat dari peserta PHS.

Setelah perdebatan panjang selama lebih dari dua dekade, tahun 2012, Jurnal *European Food and Safety Authority* (EFSA)

menerbitkan runutan penelitian tentang efek β -karoten terhadap kanker paru pada perokok. EFSA menyebutkan, tahun 2010, Druesno-Pecollo *et al.*, membuktikan secara ilmiah bahwa perokok dan pekerja yang terpapar asbestos, yang mengonsumsi β -karoten 20 mg/hari atau lebih risiko kanker parunya meningkat. Namun, bila perokok berat mengonsumsi β -karoten antara 6–15 mg per hari selama 5–7 tahun tidak terdapat insiden kanker paru. Druesno-Pecollo dan kawan-kawan melakukan peninjauan sistematis dan meta analisis percobaan acak terkontrol meneliti suplemen β -karoten dan risiko kanker. Mereka menemukan tidak adanya efek perlindungan dari suplementasi β -karoten berkaitan dengan risiko kanker primer. Namun, hasil analisis menunjukkan peningkatan risiko kanker paru hanya terjadi pada individu perokok dan pekerja yang terpapar asbestos yang mengonsumsi β -karoten sebesar 20 mg per hari atau lebih. Sebuah interaksi yang signifikan secara statistik. Studi epidemiologis yang dilakukan oleh Druesno-Pecollo *et al.*, terhadap interaksi β -karoten dan perokok berat, memiliki hasil tidak ada peningkatan kejadian kanker paru pada perokok berat yang mengonsumsi β -karoten antara 6–15 mg per hari selama 5–7 tahun tidak ada insiden kanker paru. Dari hasil studi epidemiologis mereka disimpulkan bahwa paparan β -karoten dari penggunaannya sebagai makanan maupun suplemen pada konsentrasi di bawah 15 mg per hari tidak menimbulkan kekhawatiran terhadap efek kesehatan yang merugikan pada masyarakat umum, termasuk perokok berat.

www.parkwaycancercentre.com



Perdebatan panjang mengenai β -karoten hingga kini masih belum kunjung usai. Dari sekian banyak perdebatan dan temuan mengenai β -karoten ini, belum dapat disimpulkan secara pasti bagaimana antioksidan ini dapat berubah menjadi pro-oksidan. Seperti yang diungkapkan Druesne-Pecollo *et al.*, β -karoten dapat menjadi "kawan" maupun "musuh" sesuai dengan dosis tertentu. Kemudian perlu diingat pula bahwa β -karoten dalam menjalankan fungsinya sebagai antioksidan juga dipengaruhi oleh tekanan oksigen. Mengapa tekanan oksigen? Menurut Palozza (1998) kemampuan β -karoten untuk menstabilkan radikal bebas diawali dengan peroksidasi lemak karena β -karoten merupakan salah satu jenis karotenoid yang larut dalam lemak (antioksidan lemak). β -karoten dapat menghambat kerja radikal bebas hanya pada tekanan rendah 3×10^{-2} atm (oksigen 2%). Oleh sebab itu, jika tekanan oksigennya tinggi maka β -karoten akan kehilangan sifat antioksidannya dan akan menjadi prooksidan pada kondisi autokatalitik. Pada perokok, tekanan di paru-parunya meningkat (Handelman, 1991).

Kesimpulan

Pertelingkahan mengenai apakah β -karoten memicu kanker paru bagi perokok atau tidak telah berlangsung selama lebih dari 30 tahun. Telah banyak riset dilakukan untuk membuktikan dan menjawab kontroversi publik ini, namun hasilnya masih jauh dari kata penyelesaian. Seperti Anna Duffield dan Colin Begg berada pada pihak yang berpendapat bahwa β -karoten dosis tinggi tidak menampakkan efek positif, bahkan cenderung negatif pada kondisi seseorang yang terpapar radikal, dengan argumentasi mengenai pemberian dosis farmakologis β -karoten dan rerata kadar β -karoten dalam darah. Kemudian Palloza *et al.*, yang juga di pihak sama dengan argumen bahwa tekanan oksigen di paru-paru memicu karakter pro-oksidan β -karoten karena "kehadiran" tar (rokok).

Sebaliknya, Blot *et al.*, berpendapat bahwa benar β -karoten dapat mencegah kejadian kanker karena potensi antioksidan dan antikanker yang dimiliki dengan argumentasi "The linxian study results were consistent with those of observational studies of the protective effects of antioxidant nutrients, especially β -karoten". Perlu digaris-

bawahi pendapat Serge Hercberg (2005) yang mengatakan bahwa penting untuk memberi perhatian bahwa populasi masyarakat Linxian, Cina kebanyakan mengalami defisiensi nutrisi.

Penulis setuju bahwa β -karoten memicu kanker dengan dosis 20 mg atau lebih per hari dan tekanan oksigen tinggi ($>2\%$). Riset empirik selanjutnya untuk membuktikan hipotesis bahwa β -karoten dapat memicu kanker bagi perokok perlu terus dilakukan. Perlu dilakukan pendeteksian tekanan parsial oksigen di paru-paru dan aplikasi perbandingan β -karoten *pure* dan β -karoten hasil ekstrak dengan menggunakan hewan coba.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen Pendidikan Nasional Indonesia yang telah memberikan beasiswa melalui Program Beasiswa Unggulan Pasca—Sarjana Magister Biologi Universitas Kristen Satya Wacana Salatiga. ■

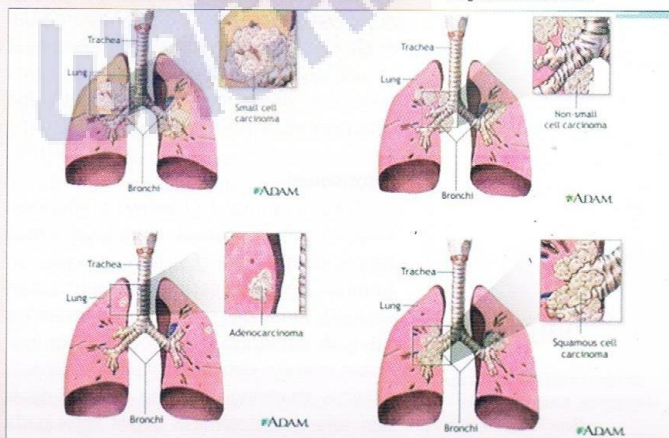
Daftar Pustaka

1. Albanes, D. β -Carotene and Lung Cancer: A Case Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1999;69: 1345—1350.
2. Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., & Gagnon, L. 1996. Zat Gizi Antioksidan Penangkal Senyawa Radikal Pangan dalam Sistem Biologis. Dalam Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan : Reaksi Biomolekuler, Dampak Terhadap Kesehatan dan Penangkalannya. CFNS-IPB dan Kedutaan Besar Prancis-Jakarta.
3. Blot, WJ., Li, JY., Taylor, PR., *et al.* Nutrition Intervention Trials in Linxian, China: Supplementation with Specific Vitamin/ Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease Specific Mortality in the General Population. *Journal of National Cancer Institute* 1993;85: 1483-1492.
4. Byers, TE., Graham, S., Hughey, BP., Marshall, JR., Swanson, CA. Diet and Lung Cancer Risk: Findings From The Western New York Diet Study. *American Journal of Epidemiology* 1987;125: 351—363.
5. Chow, L. Berube, J. and Fromont, A. Oxidative DNA Damage Induced by Superoxide. *Biochemical Journal* 1996;287: 902-906.
6. Christopher, M., Somers, K., Carole, L., Yauk, *et al.* Air Pollution Induces Heritable DNA Mutations. *PNAS* 2002;99(25):15904-15907.
7. Cooke, J. P. Nicotine Addiction Through A Neurogenomic Prism: Ethics, Public Health, and Smoking. *Nicotine Tob Res.* 2003;7: 2.
8. Costa, N., Mochel, F., and Morais, N. Molecular Evidence for An Activator-inhibitor Mechanism in Development of Embryonic Feather Branching. *Proc. Natl. Acad. Science* 2005;102: 11734-11739.
9. Dizdaroglu, M., and Jaruga, P. Repair of Products of Oxidative DNA Base Damage in Human Cells. *Nucleic Acids Res* 1996;24: 1384-1394.
10. Dorogokupla, EG., Adilgerieva, LK., Postoinikov, SF., and Chekrigina, ZP. Effect of Carotene on the Development of Induced Tumors. *Zdravoor Kazak* 1973;10: 32-34.



11. Druesne-Pecollo, N., Latino-Martel, P., Hercberg, S., et al. β -karoten Supplementation and Cancer Risk: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Cancer* 2010;127: 172-184.
12. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on The Re-evaluation of Mixed Carotenoids as A Food Additive. *The EFSA Journal* 2012;10: 2593.
13. Epstein, JH. Effect of β -carotene on Ultraviolet Induced Cancer Formation in the Hairless Mouse Skin. *Photochem Photobiol* 1977;25: 211-213.
14. Gairola, S., Baduni, NP., Suyal, S., and Sharma, CM. Oxidative DNA Damage Induced by Simultaneous Generation. *Biochem. J.* 1982;285: 607-611.
15. Goodman, et al. The Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality During 6 year follow-up After Stopping Beta Carotene and Retinol Supplements. *Journal of The National Cancer Institute* 2004;96: 1743-1750.
16. Goldman, R., dan Klatz, R. 2007. *The New Anti-Aging Revolution*, Malaysia: Printmate Sdn. Bhd. p. 19-25.
17. Handelman, GJ., Van, Kujik, FJ., Chatterjee, A., Krinsky, NI. Characterization of Products Formed During The Autooxidation of Beta Carotene. *Free Radical Biol. Med.* , 1991;10: 427-437.
18. Halliwell, B., and Whiteman, M. Measuring Reactive Species and Oxidative Damage In Vivo and In Cell Culture. *British Journal of Pharmacology* 2004;142: 231-255.
19. Hennekens, CH., Buring, JE., Manson, JE. Lack of Effect of Long-Term Supplementation with β -carotene On The Incidence of Malignant Neo-plasms and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:1145—1149.
20. Hoffmann, E., Zia, M., Bodin, L., Zeman, M., Sellers, EM., & Tyndale, RF. Duplications and Defects in The CYP2A6 Gene: Identification, Genotyping, and In Vivo Effects on Smoking. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000; 58:4.
21. Hukkanen, J., Jacob III, P., & Benowitz, NL. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005; 57:1.
22. Jakus. 2002. Opposite regulation of uncoupling protein 1 and uncoupling protein 3 in vivo in brown adipose tissue of cold exposed rats. Department of biochemistry, faculty of medicine, University of Pecs, Szegedi ut 12, Pecs, Hungary. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, 519\(1-3\): 210-214](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/519(1-3):210-214).
23. Knekt, P., Jarvinen, R., Seppanen, R. Dietary Antioxidants and The Risk of Lung Cancer. *American Journal of Epidemiology* 1991;134: 471—479.
24. Langseth, L. 1995. *Oxidants, Antioxidants and Disease Prevention*. Belgium: ILSI Europe.
25. Lee, IM., Cook, NR., Manson, JE., Buring, JE., Hennekens, CH. Beta Carotene Supplementation and Incidence of Cancer and Cardiovascular Disease: The Women's Health Study. *Journal of The National Cancer Institute* 1999;91: 2102-2109.
26. Mayne, ST., Handelman, GJ., Beecher, G. 1996. Beta Carotene and Lung Cancer Promotion in Heavy Smokers-A Plausible Relationship? *Journal of National Cancer Institute* 1999;88: 1513-1515.
27. Menkes, MS., Comstock, GW., Vuilleumier, JP., Helsing, KJ., Rider, AA., Brockmeyer, R. Serum γ -carotene, vitamins A and E, selenium and the risk of lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 1986;315: 1250—1254.
28. Omenn, GS., Goodman, GE., Thornquist, MD., et al. Effects of A Combination of β -Carotene and Vitamin A on Lung Cancer Incidence, Total Mortality, and Cardiovascular Mortality in Smokers and Asbestos-Exposed Workers. *The New England Journal of Medicine* 1996;334: 1150-1155.
29. Omenn, GS., Goodman, GE., Thornquist, MD., et al. Risk Factors For Lung Cancer and For Intervention Effects in CARET, The β -karoten and Retinol Efficiency Trial. *Journal of The National Cancer Institute* 1996;88: 1550-1559.
30. Paiva, AS., and Russel, RM. β -karoten and Other Carotenoids as Antioxidants. *Journal of the American College of Nutrition* 1999;18(5): 426-433.
31. Palozza, P., Calviello, G., Bartoli, GM. Prooxidant Activity of Beta Carotene Under 100% Oxygen Pressure in Rat Liver Microsomes. *Free Radical Biological Medicine* 1995;19: 887-892.
32. Palozza, P. Prooxidant Actions of Carotenoids in Biologic System. *Nutr. Rev.* 1998;56: 257-265.
33. Peto, R., Doll, R., Buckley, JD., Sporn, MB. Can Dietary β -carotene Materially Reduce Human Cancer Rates? *Nature* 1981;290: 201-208.
34. Hercberg, S. The History of β -karoten and Cancers: From Observational to Intervention Studies. What Lesson can be Drawn for Future Research on Polyphenols? *American Journal of Clinical Nutrition* 2005;81: 218-222.
35. Stahl, W., and Sies, H. Antioxidant Activity of Carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine* 2003;24: 345-351.
36. Suryohudoyo, P. 2000. *Kapita Selekt Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta : CV. Infomedika. p. 31-46.
37. Tanvetyanon, T. and Bepler, G. Beta Carotene in Multivitamins and the Possible Risk of Lung Cancer Among Smokers. *Cancer* 2008;113: 150-157.
38. The ATBC Cancer Prevention Study Group. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Lung Cancer Prevention Study: Design, Methods, Participant Characteristics, and Compliance. *AEP* 1994;4(1):1-10.
39. The ATBC Study Group. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene On The Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *The New England Journal of Medicine* 1994;330: 1029-1035.
40. Vainio, H. Chemoprevention of Cancers: Lessons to be Learned From γ -carotene Trials. *Toxicol Lett* 2000;112-113:513—517.
41. Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C.J., and Telser, J. Role of Oxygen Radicals in DNA Damage and Cancer Incidence. *Molecular Cell Biochemical* 2004;266 (1-2): 37-56.
42. Ziech, D., and Franco, R. Reactive Oxygen Species (ROS) — Induced Genetic and Epigenetic. Alterations in Human Carcinogenesis. *Mutation Research* 2011;711: 167-173.

image.slidesharecdn.com



Kiat
Mengurangi
Tagihan Listrik
92

Transgender
adalah Simbol
Keberuntungan
142

Kisah Hantu
Menangkap
Pembunuh
152

INTM 150501
9 770535 490003
Rp 25.000,-/
Rp 26.000,- (Luar Jawa)

Mei 2015

www.intisari-online.com

intisari

Smart and Inspiring



BERLIBUR CERDAS:

Hati Senang + Dapat Uang

Khas

04
Jendela
08
Dari Kami
12
Dialog

14
Data & Fakta
152
Perkara
186
Kabar

191
Bahasa Kita
192
TTS
194
Lentera

Lintas Masa

190
Usut Asal
Radikal Yang
Sebenarnya

Yuk, Berlibur Asyik Tanpa Tekor! **166**

Setiap manusia butuh liburan. Pada akhir pekan, tanggal merah, atau liburan sekolah, tempat-tempat wisata selalu ramai dikunjungi. Senang-senang boleh saja, asal jangan lupa diri. Masalah perencanaan – terutama anggaran – tidak boleh disepelekan.



Ulasan



58
Tekno
Kini, Koki Bisa
Diganti Printer

< 68
FIT
Beta Karoten
Memicu Kanker
Paru Bagi Perokok

76
FIT
Sendi Sehat
Sampai Tua

92
Hunian
Benahi Kebiasaan,
Tagihan Listrik
Turun

100
Cubuk
Kekuatan Tanpa
Kaki dan Lengan

112
Bisnis
Menjadi Kaya
Lewat Undangan
Maya

intisari

Jurnal

20

Living a Better Life

Cuma Lima Jam,
Bagaimana Soal
Quality Time?

26

Dinamika

Gigi Dilapis
Belum Tentu
Tambah Manis

34

Dinamika

Perempuan
Cantik Di Sisi
Mobil

42

Dinamika

Bangkitnya Batik
Bekonang, Batik
Perlawanan
Rakyat

50

Inspiratif

Dokter Muda
Multitalenta

120

Esai Foto

Kusir Delman
Yang Masih
Bertahan

Kolom

< 84

Wellness

Bulu di Tubuh
dan Libido

86

TJ Dokter

Porsi Nasi
Dalam Sehari

88

Desain Mendiola

Tidak Sekadar
Membentuk Logo
Pariwisata Kota

142

Perspektif

Di Balik Gemulai
Para Ladyboy







FIT

BETA (β -) KAROTEN *Memicu* KANKER PARU BAGI PEROKOK

Penulis: Fitria dan Ferry F. Karwur,
Magister Biologi Universitas Kristen
Satya Wacana
Ilustrator: Bisron Anwar

Jangan mudah terjebak begitu saja dengan kata-kata: "Kalau mau sehat, konsumsilah antioksidan". Sebuah studi yang masif dan serius menyimpulkan β -karoten (salah satu suplemen yang kaya antioksidan) bisa membahayakan perokok.

Mau sehat? Makanlah buah. Kanker? Cegahlah dengan makan makanan kaya antioksidan. Inilah logika umum yang telah banyak ditopang oleh bukti-bukti ilmiah. Survei skala besar pun menyimpulkan, pada masyarakat yang senang makan buah dan sayuran, prevalensi kankernya lebih rendah.

Sayangnya, logika “Kalau mau sehat, makanlah buah”, direduksi ke dalam logika elementer: “Mau mencegah kanker? Konsumsilah antioksidan”. Lebih jauh, masyarakat bahkan “dipaksa” menerima: “Jika mau sehat, konsumsilah antioksidan”.

Dalam dunia yang konsumeristik dan disatukan oleh media global ini, penyimpulan yang menjebak itu tentu tidak sulit terjadi. Media memanfaatkan logika umum bahwa semua orang tahu buah dan sayur-sayuran. Apalagi buah-buahan tropika yang kaya zat warna merupakan sumber utama antioksidan.

Karena alasan itulah mengonsumsi “suplemen antioksidan” dianggap setara dengan mengonsumsi buah dan sayuran, tanpa menyadari bahwa buah adalah bahan makanan kompleks yang tidak sekadar sumber antioksidan. Di sini terjadi penjungkirbalikan

logika dari semula “Kalau mau sehat, makanlah sayur dan buah”, menjadi “Kalau mau sehat, konsumsilah antioksidan”.

Manipulasi logika terletak pada penyederhanaan pemahaman bahwa sayur dan buah kaya antioksidan sama dengan antioksidan. Padahal di dalam sebuah mangga misalnya, juga terkandung serat dan beragam bioaktif selain antioksidan yang efeknya mungkin jauh lebih tinggi akibat kerja sinergetik senyawa-senyawa tersebut. Logika reduktif ini membuat seolah-olah antioksidan menjadi *Panacea*, yakni obat mujarab yang dapat mengobati segala keluhan dan macam penyakit.

Apakah klaim keharusan melakukan penambahan antioksidan dalam sebuah produk ada dalam kenyataan keseharian kita? Mari kita lihat. Sebuah merek susu ternama mengandalkan pengayaan antioksidan dengan klaim bahwa kalsium saja tidak cukup. Produk ini juga mengklaim, antioksidan yang dimilikinya mampu menangkap radikal bebas penyebab terjadinya penimbunan lemak jahat di pembuluh darah serta dapat menyebabkan serangan jantung koroner. Produk ini memasukkan antioksidan dalam bentuk vitamin A, C, E, dan selenium.

Ada pula produk-produk berbasis suplemen yang diklaim kaya antioksidan dan disebut-sebut memiliki banyak manfaat kesehatan tanpa efek samping sama sekali. Salah satunya suplemen β -karoten berbentuk kapsul *softgel* dengan kandungan 25.000 IU atau setara dengan 15 mg provitamin A. Suplemen ini bahkan disebut-sebut dapat mengurangi risiko tumor dan kanker. Suplemen lain lagi menyebutkan, produknya bersumber dari ganggang laut *Dunaliella salina* dengan keunggulan produksi β -karoten sepuluh ribu kali dibandingkan wortel dan diklaim dapat memberi manfaat sebagai antioksidan.

Pesan praktis dari temuan kelompok ATBC ialah bahwa perokok memiliki risiko kanker lebih besar jika mengonsumsi β -karoten.

Dari sini tampak, pola pikir kita digiring oleh pesan dari sebuah slogan yang terkandung dalam kemasan produk “kesehatan”. Mereka menekankan manfaat kesehatan dari produk mereka, termasuk pencegahan kanker, dan logika ini digandrungi pedagang sepanjang meraup keuntungan besar.

Di dalam buah, tidak sekadar terkandung antioksidan.

Foto: heartmanity.com



β -Karoten memicu kanker?

Klaim bahwa antioksidan mencegah kanker sangat kuat ditopang oleh banyak penelitian. Baik β -karoten maupun β -tokoferol (Vitamin E) yang larut lemak dikenal sebagai antioksidan yang dapat menghambat kanker. Berdasarkan klaim-klaim tersebut di atas tentang vitamin E dan β -karoten, maka kelompok peneliti ATBC (Alpha Tocopherol Beta Carotene) melakukan studi skala besar untuk melihat efek pemberian

suplemen β -tokoferol, β -karoten, β -tokoferol dan β -karoten, serta plasebo terhadap insiden kanker paru-paru dan kanker lainnya pada perokok

Studi ATBC dilakukan dari 1985 hingga 1993 di Barat Daya Finlandia sebagai proyek berskala besar dari dua lembaga ternama, National Public Health Institute of Finland dan The U.S. National Cancer Institute. Studi ATBC ini melibatkan 29.133 pria sebagai partisipan.

β -karoten Sebagai Antioksidan

β -karoten adalah salah satu provitamin A yang terdapat kaya pada buah-buahan. Pada mangga misalnya dalam 100 g terkandung 445 mg β -karoten yang setara dengan 4 persen vitamin A. Tubuh kita secara enzimatik dapat mengubah β -karoten menjadi vitamin A sesuai kebutuhan.

Aktivitas vitamin A pada β -karoten terkait dengan cincin β yang dimiliki beta karoten. β -karoten memiliki aktivitas vitamin A paling tinggi dibandingkan dengan jenis karotenoid provitamin A lainnya. Aktivitas vitamin A pada β -karoten terkait dengan cincin β yang dimiliki β -karoten. β -karoten memiliki dua cincin β , sehingga dari satu molekul β -karoten dapat diperoleh dua molekul vitamin A.

Dalam kerjanya, β -karoten bertindak melalui antara lain mekanisme antioksidasi. Sejumlah penelitian menunjukkan, asupan β -karoten menghambat kerusakan DNA melalui mekanisme antioksidasi. Penelitian yang dilakukan oleh Paiva dan Russel dalam *Journal of the American College of Nutrition* menunjukkan bahwa β -karoten mampu melindungi sel-sel dan jaringan dalam tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas.

β -karoten juga mampu membersihkan radikal bebas, melindungi membran sel dari efek berbahaya degradasi oksidatif dan menghambat pertumbuhan tumor dan kanker.



Masyarakat sebaiknya berpikir ulang saat membaca: “Jika mau sehat, konsumsilah antioksidan.” Soalnya risiko kanker paru pada perokok yang mengonsumsi β -karoten 22 kali lebih tinggi daripada nonperokok.

Foto: Bisron Anwar

Studi dirancang dengan membentuk empat kelompok perlakuan : β -tokoferol (AT), β -karoten (BC), AT dan BC, serta plasebo. Desain ini dinilai efektif dan aman karena 50% partisipan menerima AT atau BC dan 50%-nya lagi tidak. Efek dari masing-masing agen (AT/BC) dianalisis terpisah dengan pemberian dosis harian 50 mg untuk β -tokoferol dan 20 mg untuk β -karoten. Partisipan adalah pria berusia 50-69 tahun yang merokok lima batang atau lebih rokok per hari dan bergabung dalam studi ini selama lima sampai delapan tahun.

Setelah enam tahun penelitian (*trial period*) berjalan, kelompok ATBC menemukan, perokok yang mengonsumsi suplemen β -karoten memiliki peluang 17,8% lebih tinggi terkena kanker paru-paru dan angka kematiannya rata-rata 8% lebih tinggi dari kelompok lain. Suplai β -tokoferol tidak memiliki efek apa pun terhadap risiko kanker

paru-paru namun memiliki efek menurunkan risiko kanker prostat hingga 34%. β -tokoferol juga tidak memiliki efek pada kanker prostat stadium lanjut.

Studi dilanjutkan dan memperhatikan bahwa usia partisipan rata-rata telah mencapai 63 tahun dan aktivitas merokok yang menurun dari rata-rata 20 batang rokok per hari menjadi rata-rata 18 batang rokok per hari. Pemberian dosis harian pun diturunkan menjadi 20 mg untuk β -tokoferol dan 7 mg untuk β -karoten. Setelah dilakukan penurunan pemberian dosis, maka dua tahun setelahnya dilakukan analisis dan tidak ditemukan efek yang signifikan secara statistik.

Risikonya lebih tinggi 22 kali

Temuan di atas mengguncangkan pemahaman banyak peneliti. Satu dari banyak kelompok ilmuwan yang bereaksi adalah Tawee Tanvetyanon dan Gerold Bepler. Mereka lalu

melakukan penelitian evaluatif terhadap beberapa *brand* multivitamin yang mengandung β -karoten (24 *brand* dari toko multivitamin *online*). Latar belakang penelitian yang dilakukan Tanvetyanon dan Bepler ini karena iklan promosi *brand-brand* multivitamin serta kadar β -karoten yang tinggi.

Iklan *brand* multivitamin ini mengatakan semakin tinggi kandungan β -karoten maka semakin baik pula bagi kesehatan. Menariknya, multivitamin-multivitamin yang diteliti Tanvetyanon dan Bepler memiliki dosis β -karoten yang tinggi. Data tersebut sejalan dengan data dari National Cancer Institute USA yang melaporkan, ada sekitar 50 juta masyarakat Amerika mengonsumsi multivitamin dan 20 persennya (kira-kira 10 juta penduduk Amerika Serikat) adalah perokok.

Data yang diperoleh dari NCI juga menunjukkan, insiden kanker paru menimpa 60 per 100 ribu orang di Amerika Serikat. Dan dengan mengonsumsi β -karoten ini maka insiden ini meningkat menjadi 74,4 per 100 ribu orang.

Dari data itu maka dapat diperhitungkan bahwa dari 10 juta orang Amerika perokok tadi akan terjadi 1.440 kasus kanker paru per tahun. Ini berarti, risiko kanker paru pada perokok yang mengonsumsi β -karoten 22 kali

Data terbaru Kemenkes RI pada 2014, jumlah total perokok di Indonesia telah mencapai 66 juta jiwa (didominasi remaja), peringkat 1 dunia. Lebih dari 80% remaja mengonsumsi multivitamin (MARS Indonesia, 2013).

lebih tinggi daripada nonperokok. Kemudian Tanvetyanon dan Bepler menilai penting untuk menekankan bahwa data ini berlaku untuk suplementasi vitamin dan ekstrapolasi untuk makanan yang kaya β -karoten seperti buah-buahan dan sayuran.

Mari kita lihat data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pada 2012, total jumlah perokok di Indonesia mencapai 52 juta jiwa dan terus mengalami peningkatan. Sangat mengejutkan melihat data terbaru Kemenkes RI pada 2014, jumlah total perokok di Indonesia telah mencapai 66 juta jiwa (didominasi remaja) dan WHO menempatkan Indonesia sebagai Negara dengan perokok terbanyak di dunia (peringkat 1).

Selain itu, mari kita lihat juga iklan-iklan multivitamin di Indonesia dan fenomena penggunaannya. Industri-industri multivitamin bahkan menyebut produknya sebagai “asuransi” untuk mereka yang memiliki pola hidup kurang sehat.

BEE PROPOLIS

Membantu Memelihara
Kesehatan Tubuh

Tren pengonsumsi multivitamin di Indonesia mengalami peningkatan, lebih dari 80% remaja mengonsumsi multivitamin (MARS Indonesia, 2013).

Hasil riset MARS di lima kota besar (Jakarta, Bandung, Semarang, Surabaya, Medan) tahun 2013, sebesar 59,5% remaja mengonsumsi multivitamin secara tidak rutin dan 30,2% secara rutin. Akibat tren ini, kompetisi merek multivitamin di Indonesia semakin sengit.

Hal menarik dari fakta-fakta ini adalah bagaimana fenomena prevalensi kanker paru di Indonesia berdasarkan data-data ini? Bayangkan saja perokok di Indonesia yang didominasi para remaja ini mengonsumsi multivitamin yang bisa fatal bila mengandung β -karoten dengan kadar tinggi. Bukan tidak mungkin, insiden kanker paru di Indonesia akan meningkat.

Dengan fakta-fakta ilmiah tersebut di atas maka sudah saatnya kita menyadari antioksidan bukanlah "penyembuh segalanya". Bahkan, kondisi-kondisi khusus pada seseorang, seperti tabiat merokok, tidur sampai larut malam, atau keadaan kerja di pabrik dengan paparan khusus, perlu dipertimbangkan dalam mengonsumsi antioksidan. **S**



Extrak Bee Propolis
Natural Sources

Tersedia juga produk – produk Hezzel Farm lainnya di:
Guardian, Century, Kimia Farma, HERO, Apotek MitraSana,
SendiPay.com, MedicaStore.com, dan apotek terkemuka lainnya.

Informasi lebih lanjut hubungi customer care kami:
0 800 111 7646 (Senin – Jumat, 08.00 – 16.00 WIB)

BACA ATURAN PAKAI

Misteri
Berat Jodoh
56

Asam Lambung
Bisa Mematikan?
98

Yuk, Cari Duit
Dari YouTube!
120



Juni 2015

www.intisari-online.com

intisari

Smart and Inspiring



*Apakah
Suami
Anda*

SETIA?

Ralat

Pada *Intisari* edisi Mei 2015 artikel “Beta Karoten Memicu Kanker Paru Bagi Perokok”, halaman 80-81 terdapat kesalahan penulisan yaitu tertulis “ β -tokoferol” seharusnya “alpha (α) tokoferol”.



Demikian kesalahan diperbaiki.

Redaksi

Hadiah TTS Lambat

Anak saya, Rima Wafiq Faiza (FB Rima WaFa) menang TTS Februari, sampai detik



ini belum ditransfer hadiahnya. Anak saya kirim TTS-nya bulan Februari, sekarang sudah awal Mei, masa mau menunggu luni.

Anak saya yang masih SMP saja geleng-geleng kepala, di zaman serba instan, pesan/message antar perangkat komunikasi hitungan per detik masuk, begitu pula transfer antarbank. Masak harus kirim e-mail dulu ke YLKI agar hadiahnya cair?

Kenapa aku berkali-kali komplek?
Sebenarnya malas. Apalagi buat uang yang enggak seberapa. Tapi yang namanya anak-anak, jika menang kuis, tentu senangnya berlebih. Ketika harus menunggu terlalu lama, tentu ia jengkel.

Ahdiyati Damiri

Perlu kami informasikan, sesuai peraturan di perusahaan kami, pengiriman uang terhadap penulis maupun pemenang TTS hanya dilakukan dalam periode tertentu (satu bulan dua kali pengiriman). Setelah pengumuman, ada jarak untuk proses administrasi pula. Namun jika memang Bapak merasa tidak nyaman, maka kami mohon maaf.

Kirimkan komentar/kritik/
saran Anda melalui akun
Twitter, akun Facebook,
atau e-mail.